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

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

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA - ANEXOS

Marzo 2021

Grupo elaborador

Líder

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

- Huerta Rosario Andreyly Cristina, Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)
- Pacheco Barrios Niels, Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)
- Rodríguez Calienes Aaron, Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)

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

Representantes de pacientes

- Rodríguez Berckermeyer María Lourdes, Federación Peruana de Enfermedades Raras (FEPER)
- Del Águila 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

Equipo metodológico

- Alva Díaz Carlos, Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)
- Málaga Julca Marco Moisés, Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)

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-Anexos. Lima: SPN; 2021”

Agradecimientos

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

Grupo de validación.

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

Aníbal Prentice De Lama, Clínica Angloamericana

Mario Cornejo Olivas, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

Pilar Medina Alva, Instituto Nacional Materno Perinatal

Hugo Abarca Barriga, Instituto Nacional de Salud del Niño

Datos de contacto: Peggy Martínez Esteban

Correo electrónico: carolme2@hotmail.com

Teléfono: (+511) 999887130

TABLA DE CONTENIDO

Anexo N° 1. Registro de declaración de conflicto de intereses	6
Anexo N° 2. Talleres de formación	10
a. <i>Marco conceptual para la elaboración de Guías de Práctica Clínica</i>	<i>10</i>
b. <i>Taller para el uso de metodología GRADE en preguntas de diagnóstico</i>	<i>10</i>
c. <i>Taller para el uso de metodología GRADE en preguntas de tratamiento</i>	<i>10</i>
Anexo N° 3. Calificación de la importancia de los desenlaces por parte del GEG	11
Anexo N° 4. Validación con expertos	17
Anexo N° 5. Búsqueda de guías de práctica clínica	22
d. <i>Estrategia de búsqueda</i>	<i>22</i>
e. <i>Flujograma PRISMA</i>	<i>26</i>
f. <i>Estudios incluidos y excluidos</i>	<i>27</i>
Anexo N° 6. Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica	31
a. <i>Pregunta 1</i>	<i>31</i>
b. <i>Pregunta 2</i>	<i>42</i>
c. <i>Pregunta 3</i>	<i>60</i>
d. <i>Pregunta 4</i>	<i>66</i>
e. <i>Pregunta 5</i>	<i>70</i>
f. <i>Pregunta 6</i>	<i>74</i>
g. <i>Pregunta 7</i>	<i>83</i>
h. <i>Pregunta 8</i>	<i>90</i>
Anexo N° 7. Calidad de la evidencia	99
a. <i>Pregunta 1</i>	<i>99</i>
b. <i>Pregunta 2</i>	<i>101</i>
c. <i>Pregunta 3</i>	<i>102</i>
d. <i>Pregunta 4</i>	<i>103</i>
e. <i>Pregunta 5</i>	<i>104</i>
f. <i>Pregunta 6</i>	<i>106</i>
g. <i>Pregunta 7</i>	<i>107</i>
h. <i>Pregunta 8</i>	<i>107</i>
Anexo N° 8. Resumen de Hallazgos (SOF)	109
a. <i>Pregunta 1</i>	<i>109</i>
b. <i>Pregunta 2</i>	<i>111</i>
c. <i>Pregunta 3</i>	<i>112</i>

d. Pregunta 4.....	113
e. Pregunta 5.....	119
f. Pregunta 6.....	121
g. Pregunta 7.....	123
h. Pregunta 8.....	125
Anexo N° 9. Tablas de decisión	1285
a. Pregunta 1.....	128
b. Pregunta 2.....	131
c. Pregunta 3.....	133
d. Pregunta 4.....	135
e. Pregunta 5.....	138
f. Pregunta 6.....	139
g. Pregunta 7.....	140
h. Pregunta 8.....	141
Anexo N° 10. Información suplementaria	142
a. Pregunta 4.....	142
b. Pregunta 5.....	142

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

VERSIÓN EN EXTENSO

Anexo N° 1. Registro de declaración de conflicto de intereses

Nº	Nombre	Actividades remuneradas o financiadas									Otras relaciones	Conducta
		Consultoría o asesoría	Empleado	Servicio de Portavoz	Preparación de manuscrito	Derechos de autor o patentes	Presentaciones educativas	Viajes o alojamientos	Proyectos de investigación	Otro		
1	Martinez Esteban, Peggy	No	No	No	No	No	No	PTC Therapeutics (Capacitación de manejo multidisciplinario en Argentina)	No	PTC Therapeutics (A su Institución: SPN)	No	Declaración y participación plena
2	Duran Pandros, Alfredo	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
3	Caballero Bedon, Nathaly	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
4	Celis García, Luis	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
5	Chávez Pastor, Giuliana	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
6	Espíritu Rojas, Elizabeth	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena

7	Flores Bravo, Julio	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
8	Granados Guibovich, Katia	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
9	Graña Espinoza, Jessica Milagros	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
10	Guillén Pinto, Daniel	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
11	Koc Gonzales, Alfredo	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
12	Medina Alva, Katia	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
13	Méndez Dávalos, Carlos	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
14	Suyo Suyo, Carito	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
15	Alva Díaz, Carlos Alexander	Si, Sociedad Peruana de Neurología	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
16	Malaga Julca, Marco Moises	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y

													participación plena
17	Huerta Rosario, Andrey Cristina	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
18	Pacheco Barrios, Niels	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
19	Rodriguez Calienes, Aaron	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
20	Rodriguez Berckermeyer, María Lourdes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
21	Del Aguila, Luis Miguel	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
22	Guerrero Torres, Georgina	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
23	Townsend Diez-Canseco, Anel	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
24	Bejarano Massolo, Maribel	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
25	Zegarra Leon, Rafael	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena

26	Grau Quinteros Alexandra	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
----	-----------------------------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	--

Anexo N° 2. Talleres de formación

a. Marco conceptual para la elaboración de Guías de Práctica Clínica

- **Fecha:** 20.10.2020
- **Encargado:** Dr. Carlos Alva Díaz, Líder del equipo metodológico.
- **Objetivo general:** Informar al GEG acerca del marco conceptual necesario para la elaboración de Guías de Práctica Clínica
- **Objetivos específicos:**
 - Explicar el proceso de búsqueda sistemática para Guías de Práctica Clínica
 - Presentar el proceso de elaboración de PICOs
 - Definir la metodología de valoración de Desenlaces
- **Metodología**
 - Se realizó un taller con una exposición magistral corta y preguntas por los asistentes.

b. Taller para el uso de metodología GRADE en preguntas de diagnóstico

- **Fecha:** 19.01.2021
- **Encargado:** Dr. Carlos Alva Díaz, Líder del equipo metodológico.
- **Objetivo general:** Informar al GEG sobre la aplicación de la metodología GRADE en preguntas de diagnóstico
- **Objetivos específicos:**
 - Introducir al GEG a conceptos generales de la metodología GRADE
 - Explicar el proceso de evaluación de calidad de la evidencia en preguntas de diagnóstico usando la metodología GRADE
 - Presentar el proceso de “Evidencia a decisión” para preguntas de diagnóstico
- **Metodología**
 - Se realizó un taller con una exposición magistral corta y preguntas por los asistentes.

c. Taller para el uso de metodología GRADE en preguntas de tratamiento

- **Fecha:** 24.02.2021
- **Encargado:** Dr. Carlos Alva Díaz, Líder del equipo metodológico.
- **Objetivo general:** Informar al GEG sobre la aplicación de la metodología GRADE en preguntas de tratamiento
- **Objetivos específicos:**
 - Explicar el proceso de evaluación de calidad de la evidencia en preguntas de tratamiento usando la metodología GRADE
 - Presentar el proceso de “Evidencia a decisión” para preguntas de tratamiento
- **Metodología**
 - Se realizó un taller con una exposición magistral corta y preguntas por los asistentes.

Anexo N° 3. Calificación de la importancia de los desenlaces por parte del GEG

Pregunta PICO	Indicador	Revisor Clínico											Representantes de Pacientes					
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Prom	1	2	3	4	Prom
PICO 1. EN PACIENTE CON SOSPECHA DE DMD, ¿EL VALOR DE LA PRUEBA SÉRICA DE CREATINA QUINASA(CK) ES ÚTIL PARA DISCRIMINAR LA DMD DE OTRAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES?	Sensibilidad	9	8	9	9	7	8	7	9	8	8	4	7.8	2	2	NA	8	4.0
	Especificidad	6	7	7	8	9	7	9	9	7	7	3	7.2	4	7	9	7	6.8
	Valor predictivo positivo	7	7	7	9	7	7	7	NA	8	8	3	7.0	NA	NA	NA	NA	NA
	Valor predictivo negativo	7	7	5	8	9	7	9	NA	8	7	3	7.0	NA	NA	NA	NA	NA
	Likelihood Ratio +	7	7	7	NA	8	NA	8	NA	8	8	3	7.0	NA	NA	NA	NA	NA
	Likelihood Ratio -	6	7	5	NA	9	NA	9	NA	8	7	3	6.8	NA	NA	NA	NA	NA
	Tasa de detección	8	8	7	NA	7	7	7	NA	7	8	3	6.9	5	8	NA	7	6.7
	Efectos adversos	NA	1	3	2	1	7	1	NA	2	2	1	2.2	1	1	NA	1	1.0
	Sensibilidad	9	8	9	9	8	8	8	NA	8	8	5	8.0	7	2	NA	9	6.0
PICO 2. EN PACIENTE CON SOSPECHA DE DMD, ¿LA PRUEBA MOLECULAR MLPA ES ÚTIL EN EL DX DE DMD?	Especificidad	9	9	9	9	9	8	9	NA	9	6	5	8.2	8	9	9	9	8.8
	Valor predictivo Positivo	9	9	8	8	8	8	8	NA	9	8	5	8.0	NA	NA	NA	NA	NA
	Valor predictivo negativo	9	7	5	9	9	8	9	NA	9	5	5	7.5	NA	NA	NA	NA	NA
	Likelihood Ratio +	8	7	7	NA	9	NA	9	NA	8	8	5	7.6	NA	NA	NA	NA	NA
	Likelihood Ratio -	8	7	5	NA	9	NA	9	NA	9	5	5	7.1	NA	NA	NA	NA	NA
	Tasa de detección	9	8	7	9	8	8	8	NA	8	7	6	7.8	7	8	NA	9	8.0
	Efectos adversos	NA	1	3	2	1	NA	1	NA	2	2	1	1.6	2	1	NA	1	1.3
PICO 3. EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE DMD, ¿ES EFICAZ Y SEGURO EL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES COMPARADO CON PLACEBO?	Mortalidad	6	7	8	7	8	2	8	NA	7	8	5	6.6	5	2	NA	1	2.7
	Mejora de la función motora	9	8	9	5	7	9	7	NA	8	8	6	7.6	6	9	NA	9	8.0
	Progresión de compromiso cardiaco	8	8	7	5	7	7	7	NA	7	8	3	6.7	4	9	NA	9	7.3
	Progresión de compromiso respiratorio	8	8	7	2	8	7	8	NA	8	8	3	6.7	4	9	NA	9	7.3
	Disnea	6	8	7	5	8	7	8	NA	7	8	3	6.7	3	7	NA	9	6.3
	Fatiga	6	8	7	3	8	5	8	NA	8	8	3	6.4	3	6	NA	9	6.0
	FVC%, FEV1% previsto; presión inspiración máxima; ventilación voluntaria máxima	7	8	7	1	8	NA	8	NA	8	7	3	6.3	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de la escoliosis	7	8	8	3	7	7	7	NA	8	7	2	6.4	4	7	NA	7	6.0
	Aumento del peso	8	8	7	3	8	8	8	NA	7	5	7	6.9	6	3	NA	5	4.7
	Calidad de vida	8	9	9	2	7	9	7	NA	8	6	6	7.1	6	7	9	7	7.3
	Frecuencia de cataratas	6	2	7	2	3	NA	3	NA	4	5	7	4.3	4	1	NA	5	3.3

	Frecuencia de fractura a los 2 años	7	2	7	2	3	NA	3	NA	5	5	3	4.1	3	1	NA	6	3.3
	Densidad ósea	7	3	6	1	6	NA	6	NA	6	5	7	5.2	7	3	NA	6	5.3
	Efectos adversos	8	3	6	4	7	8	7	NA	6	5	6	6.0	8	5	NA	5	6.0
	Mortalidad	6	2	8	3	8	7	8	NA	7	8	5	6.2	7	2	NA	2	3.7
	Mejora de función motora	7	2	8	3	8	9	8	NA	7	8	5	6.5	5	8	NA	8	7.0
	Prolongar la capacidad de caminar de forma independiente	8	2	9	4	8	9	8	NA	8	8	6	7.0	5	8	9	8	7.5
	Cambio en la fuerza muscular	8	2	8	3	8	9	8	NA	8	8	4	6.6	4	8	NA	8	6.7
	Tiempo necesario para ponerse de pie desde supino	8	2	8	3	7	7	7	NA	8	8	5	6.3	3	6	NA	7	5.3
	Tiempo de caminar/correr 10 metros	8	2	8	3	8	7	8	NA	8	8	5	6.5	4	6	NA	7	5.7
	Test de la marcha de 6 minutos	7	2	7	3	8	7	8	NA	8	8	5	6.3	5	6	NA	8	6.3
	Subir escaleras	7	2	7	2	8	7	8	NA	8	8	5	6.2	3	4	NA	7	4.7
SubPICO 4. EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE DMD, ¿ES EFICAZ Y SEGURO EL TRATAMIENTO CON PREDNISONA COMPARADO CON DEFLAZACORT?	Cambio en la movilidad funcional (se refiere p.e moverse en la cama o levantarse de una silla)	8	2	8	3	8	7	8	NA	8	8	5	6.5	4	4	NA	8	5.3
	Progresión de compromiso cardiaco	7	2	7	3	7	7	7	NA	7	6	4	5.7	3	8	NA	8	6.3
	Fracción de acortamiento (evaluado por ecocardiograma)	6	2	6	3	7	NA	7	NA	7	6	4	5.3	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de compromiso respiratorio	7	2	7	3	8	7	8	NA	7	7	4	6.0	3	8	NA	8	6.3
	Disnea	6	2	6	3	8	7	8	NA	6	8	4	5.8	4	7	NA	8	6.3
	Fatiga	6	2	5	3	8	7	8	NA	6	8	4	5.7	5	5	NA	8	6.0
	FVC%, FEV1% previsto; presión inspiración máxima; ventilación voluntaria máxima	6	2	7	2	8	NA	8	NA	7	8	4	5.8	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de la escoliosis	7	2	8	3	7	7	7	NA	7	7	4	5.9	2	6	NA	6	4.7
	Aumento del peso	7	4	5	3	8	9	8	NA	7	8	6	6.5	9	8	NA	8	8.3
	Calidad de vida	7	4	6	3	8	9	8	NA	8	8	6	6.7	6	5	NA	5	5.3
	Frecuencia de cataratas	6	4	5	4	2	NA	2	NA	6	2	6	4.1	5	3	NA	6	4.7
	Frecuencia de fractura a los 2 años	7	4	5	4	2	7	2	NA	6	7	6	5.0	6	3	NA	6	5.0
	Densidad ósea	7	4	5	4	3	NA	3	NA	6	7	6	5.0	6	3	NA	6	5.0
	Efectos adversos	8	5	5	5	7	9	7	NA	7	8	5	6.6	9	3	NA	7	6.3
SubPICO 5. EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE DMD, ¿CUÁL ES LA DOSIS	Mortalidad	7	7	8	5	8	9	8	NA	7	8	7	7.4	6	1	NA	2	3.0
	Mejora de función motora	7	7	8	3	8	9	8	NA	8	8	7	7.3	8	8	NA	9	8.3
	Prolongar la capacidad de caminar de forma independiente	8	7	8	3	8	8	8	NA	8	8	7	7.3	8	8	NA	9	8.3

OPTIMA DEL TRATAMIENTO CON PREDNISONA O DEFLAZACORT?	Cambio en la fuerza muscular	8	7	8	5	8	8	8	NA	8	8	7	7.5	7	8	NA	9	8.0
	Tiempo necesario para ponerse de pie desde supino	7	7	7	4	8	8	8	NA	8	8	7	7.2	6	6	NA	8	6.7
	Tiempo de caminar/correr 10 metros	7	7	7	2	7	8	7	NA	8	8	7	6.8	4	6	NA	8	6.0
	Test de la marcha en 6 minutos	7	7	6	1	7	8	7	NA	8	8	7	6.6	5	6	NA	8	6.3
	Subir escaleras	7	7	8	2	7	7	7	NA	8	8	7	6.8	4	4	NA	8	5.3
	Cambio en la movilidad funcional (se refiere p.e moverse en la cama o levantarse de una silla)	7	7	8	2	7	7	7	NA	8	8	7	6.8	6	4	NA	8	6.0
	Progresión de compromiso cardiaco	7	7	6	3	7	7	7	NA	7	7	5	6.3	6	8	NA	8	7.3
	Fracción de acortamiento (evaluado por ecocardiograma)	6	7	6	3	7	NA	7	NA	7	7	5	6.1	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de compromiso respiratorio	7	7	7	3	8	7	8	NA	7	8	5	6.7	6	8	NA	9	7.7
	Disnea	6	7	6	3	8	7	8	NA	7	8	5	6.5	7	7	NA	9	7.7
	Fatiga	6	7	5	3	8	7	8	NA	7	8	5	6.4	8	5	NA	9	7.3
	FVC%, FEV1% previsto; presión inspiración máxima; ventilación voluntaria máxima	6	8	8	2	8	NA	8	NA	7	8	5	6.7	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de la escoliosis	7	8	7	2	7	7	7	NA	7	7	5	6.4	5	6	NA	6	5.7
	Aumento del peso	7	8	5	2	7	9	7	NA	7	8	7	6.7	4	6	NA	5	5.0
	Calidad de vida	7	8	8	2	8	9	8	NA	7	8	7	7.2	8	5	9	8	7.5
	Frecuencia de cataratas	6	8	4	2	3	NA	3	NA	5	3	7	4.6	4	3	NA	5	4.0
	Frecuencia de fractura a los 2 años	7	8	4	2	3	NA	3	NA	5	3	6	4.6	6	3	NA	1	3.3
	Densidad ósea	6	8	4	2	3	NA	3	NA	6	8	7	5.2	7	3	NA	6	5.3
	Efectos adversos	8	8	4	2	7	9	7	NA	6	8	6	6.5	9	3	NA	5	5.7
	SubPICO 6.a EN PACIENTES CON Distrofia muscular de Duchenne, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con deflazacort intermitente comparado con prednisona continua?	Mortalidad	6	7	7	3	6	2	6	NA	7	8	5	5.7	NA	1	NA	1
	Mejora de función motora	7	7	6	2	6	9	6	NA	8	8	5	6.4	NA	6	NA	5	5.5
	Prolongar la capacidad de caminar de forma independiente	7	7	7	3	6	8	6	NA	8	8	5	6.5	NA	6	NA	5	5.5
	Cambio en la fuerza muscular	7	7	6	2	6	8	6	NA	8	8	5	6.3	NA	5	NA	5	5.0
	Tiempo necesario para ponerse de pie desde supino	6	7	7	2	6	8	6	NA	8	8	5	6.3	NA	5	NA	5	5.0
	Tiempo de caminar/correr 10 metros	7	7	7	2	6	8	6	NA	8	8	5	6.4	NA	5	NA	5	5.0
	Test de la marcha de 6 minutos	6	7	6	2	6	8	6	NA	8	8	5	6.2	NA	5	NA	5	5.0
	Subir escaleras	6	7	6	2	4	NA	4	NA	8	8	4	5.4	NA	4	NA	5	4.5
	Cambio en la movilidad funcional	7	7	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	7.0	NA	6	NA	4	5.0	

	Progresión de compromiso cardiaco	7	7	6	2	6	7	6	NA	7	8	4	6.0	NA	6	NA	4	5.0
	Fracción de acortamiento (evaluado por ecocardiograma)	6	7	6	2	6	NA	6	NA	7	8	4	5.8	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de compromiso respiratorio	7	7	7	2	7	7	7	NA	7	8	4	6.3	NA	6	NA	4	5.0
	Disnea	6	7	5	3	7	7	7	NA	6	8	4	6.0	NA	6	NA	5	5.5
	Fatiga	6	7	5	3	7	7	7	NA	6	8	4	6.0	NA	4	NA	5	4.5
	FVC%, FEV1% previsto; presión inspiración máxima; ventilación voluntaria máxima	7	8	6	2	7	NA	7	NA	7	8	4	6.2	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de la escoliosis	7	7	7	2	6	7	6	NA	7	7	4	6.0	NA	6	NA	8	7.0
	Aumento del peso	7	7	5	2	3	8	3	NA	7	6	5	5.3	NA	4	NA	5	4.5
	Calidad de vida	8	7	8	2	6	9	6	NA	8	8	5	6.7	NA	4	9	4	5.7
	Frecuencia de cataratas	6	7	5	2	3	NA	3	NA	6	5	5	4.7	NA	3	NA	2	2.5
	Frecuencia de fractura a los 2 años	7	7	5	2	3	NA	3	NA	6	5	4	4.7	NA	3	NA	2	2.5
	Densidad ósea	6	7	5	2	3	NA	3	NA	6	8	5	5.0	NA	3	NA	4	3.5
	Efectos adversos	8	8	5	2	7	8	7	NA	7	8	5	6.5	NA	4	NA	7	5.5
	Mortalidad	6	8	8	3	4	1	4	NA	7	8	2	5.1	7	1	NA	NA	4.0
	Mejora da función motora	7	8	7	2	4	8	4	NA	6	8	2	5.6	7	6	NA	NA	6.5
	Prolongar la capacidad de caminar de forma independiente	8	8	8	3	4	7	4	NA	7	8	2	5.9	8	6	NA	NA	7.0
SubPICO 6.b EN PACIENTES CON Distrofia muscular DE DUCHENNE, ¿ES EFICAZ Y SEGURO EL TRATAMIENTO CON PREDNISONA INTERMITENTE COMPARADO CON PREDNISONA CONTINUA?	Cambio en la fuerza muscular	7	8	7	3	4	7	4	NA	7	8	2	5.7	8	5	NA	NA	6.5
	Tiempo necesario para ponerse de pie desde supino	6	8	8	2	4	7	4	NA	7	8	2	5.6	7	5	NA	NA	6.0
	Tiempo de caminar/correr 10 metros	7	8	8	2	4	7	4	NA	7	8	2	5.7	5	5	NA	NA	5.0
	Test de la marcha de 6 minutos	7	8	6	2	4	7	4	NA	7	8	2	5.5	5	5	NA	NA	5.0
	Subir escaleras	6	8	7	2	4	7	4	NA	7	8	2	5.5	4	4	NA	NA	4.0
	Cambio en la movilidad funcional (Ej. moverse en la cama o levantarse de la silla)	7	8	7	2	4	7	4	NA	7	8	2	5.6	6	6	NA	NA	6.0
	Progresión de compromiso cardiaco	7	8	7	2	4	7	4	NA	6	8	2	5.5	7	6	NA	NA	6.5
	Fracción de acortamiento (evaluado por ecocardiograma)	6	8	7	2	4	NA	4	NA	6	8	2	5.2	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de compromiso respiratorio	7	8	7	2	4	7	4	NA	6	8	2	5.5	8	6	NA	NA	7.0
	Disnea	6	8	5	2	4	7	4	NA	5	8	2	5.1	7	6	NA	NA	6.5
Fatiga	6	8	5	2	4	7	4	NA	5	8	2	5.1	6	4	NA	NA	5.0	

	FVC%, FEV1% previsto; presión inspiración máxima; ventilación voluntaria máxima	7	8	6	3	4	NA	4	NA	6	8	2	5.3	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de la escoliosis	7	8	7	2	4	NA	4	NA	6	8	2	5.3	4	5	NA	NA	4.5
	Aumento del peso	7	8	5	3	7	9	7	NA	5	7	2	6.0	8	4	NA	NA	6.0
	Calidad de vida	8	8	8	4	4	9	4	NA	6	8	2	6.1	9	4	9	NA	7.3
	Frecuencia de cataratas	6	8	5	2	2	NA	2	NA	3	8	2	4.2	4	3	NA	NA	3.5
	Frecuencia de fractura a los 2 años	7	8	5	2	2	7	2	NA	4	8	2	4.7	5	3	NA	NA	4.0
	Densidad ósea	6	8	5	2	2	NA	2	NA	4	8	2	4.3	8	3	NA	NA	5.5
	Efectos adversos	8	8	5	2	5	8	5	NA	5	8	2	5.6	7	4	NA	NA	5.5
	Mortalidad	7	7	8	3	6	9	6	NA	8	7	3	6.4	8	1	NA	NA	4.5
	Mejora de función motora	8	6	8	5	7	9	7	NA	9	8	3	7.0	9	9	NA	1	6.3
	Prolongar la capacidad de caminar de forma independiente	8	7	8	5	7	9	7	NA	9	8	3	7.1	8	9	NA	1	6.0
	Cambio en la fuerza muscular	8	7	8	5	7	9	7	NA	9	8	3	7.1	8	8	NA	1	5.7
	Tiempo necesario para ponerse de pie desde supino	7	7	8	5	7	8	7	NA	9	8	3	6.9	7	8	NA	1	5.3
	Tiempo de caminar/correr 10 metros	7	7	8	5	5	8	5	NA	9	8	3	6.5	6	8	NA	1	5.0
	Test de la marcha de 6 minutos	7	7	8	5	5	8	5	NA	9	8	3	6.5	6	8	NA	1	5.0
PICO 7. EN PACIENTES CON Distrofia muscular de Duchenne, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con Ataluren?	Subir escaleras	6	7	8	5	5	8	5	NA	9	8	3	6.4	5	8	NA	1	4.7
	Cambio en la movilidad funcional (se refiere p.e moverse en la cama o levantarse de una silla)	7	7	8	5	6	9	6	NA	9	8	3	6.8	7	9	NA	1	5.7
	Progresión de compromiso cardíaco	7	7	8	5	7	9	7	NA	8	8	3	6.9	6	9	NA	NA	7.5
	Fracción de acortamiento (evaluado por ecocardiograma)	6	7	8	5	7	9	7	NA	8	8	3	6.8	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de compromiso respiratorio	7	7	8	5	7	9	7	NA	8	8	3	6.9	6	9	NA	NA	7.5
	Disnea	6	7	6	5	7	9	7	NA	8	8	3	6.6	6	9	NA	1	5.3
	Fatiga	6	7	6	5	7	9	7	NA	8	8	3	6.6	6	8	NA	1	5.0
	FVC%, FEV1% previsto; presión inspiración máxima; ventilación voluntaria máxima	7	7	7	5	7	NA	7	NA	8	8	3	6.6	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de la escoliosis	7	7	8	4	6	7	6	NA	8	8	3	6.4	5	9	NA	1	5.0
	Aumento del peso	7	1	2	4	2	4	2	NA	8	8	3	4.1	4	7	NA	NA	5.5
	Calidad de vida	8	8	9	4	7	9	7	NA	9	8	3	7.2	8	9	9	1	6.8
	Frecuencia de cataratas	6	1	2	4	2	NA	2	NA	6	8	1	3.6	5	1	NA	NA	3.0
	Frecuencia de fractura a los 2 años	7	1	2	4	2	NA	2	NA	8	8	1	3.9	6	1	NA	1	2.7

	Densidad ósea	6	1	2	4	2	NA	2	NA	8	8	3	4.0	8	1	NA	NA	4.5
	Efectos adversos	8	6	2	4	3	9	3	NA	8	8	3	5.4	9	1	NA	NA	5.0
	Mortalidad	7	8	8	3	8	9	8	NA	8	8	2	6.9	8	1	NA	1	3.3
	Mejora de función motora	8	8	8	3	9	NA	9	NA	9	8	3	7.2	9	9	NA	4	7.3
	Prolongar la capacidad de caminar de forma independiente	8	8	8	3	9	9	9	NA	9	8	3	7.4	8	9	NA	4	7.0
	Cambio en la fuerza muscular	7	8	8	3	9	8	9	NA	9	8	3	7.2	8	7	NA	4	6.3
	Tiempo necesario para ponerse de pie desde supino	7	8	8	3	9	8	9	NA	9	7	3	7.1	7	7	NA	4	6.0
	Tiempo de caminar/correr 10 metros	7	8	8	3	9	8	9	NA	9	7	3	7.1	6	8	NA	4	6.0
	Test de la marcha de 6 minutos	6	8	8	3	9	8	9	NA	9	7	3	7.0	6	8	NA	4	6.0
	Subir escaleras	6	8	8	3	9	8	9	NA	9	7	3	7.0	5	8	NA	4	5.7
PICO 8. EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE , ¿ES EFICAZ Y SEGURO EL TRATAMIENTO CON ETEPLIRSEN?	Cambio en la movilidad funcional (se refiere p.e moverse en la cama o levantarse de una silla)	7	8	8	3	9	8	9	NA	9	7	3	7.1	7	9	NA	4	6.7
	Progresión de compromiso cardiaco	7	8	8	3	8	NA	8	NA	8	7	2	6.6	6	9	NA	NA	7.5
	Fracción de acortamiento (evaluado por ecocardiograma)	6	8	8	3	8	NA	8	NA	8	7	2	6.4	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de compromiso respiratorio	7	8	8	3	8	8	8	NA	8	7	1	6.6	6	9	NA	NA	7.5
	Disnea	6	8	6	3	8	8	8	NA	8	7	1	6.3	6	8	NA	4	6.0
	Fatiga	6	8	6	3	8	8	8	NA	8	7	1	6.3	6	8	NA	4	6.0
	FVC%, FEV1% previsto; presión inspiración máxima; ventilación voluntaria máxima	7	8	6	3	8	NA	8	NA	8	7	1	6.2	NA	NA	NA	NA	NA
	Progresión de la escoliosis	7	8	7	3	8	8	8	NA	8	7	1	6.5	5	9	NA	NA	7.0
	Aumento del peso	7	1	3	3	1	8	1	NA	8	7	1	4.0	4	7	NA	NA	5.5
	Calidad de vida	8	8	9	3	9	9	9	NA	9	8	4	7.6	8	9	9	3	7.3
	Frecuencia de cataratas	6	1	3	3	1	NA	1	NA	6	6	1	3.1	6	1	NA	NA	3.5
	Frecuencia de fractura a los 2 años	7	1	3	3	1	NA	1	NA	8	6	1	3.4	6	1	NA	NA	3.5
	Densidad ósea	6	1	3	3	1	NA	1	NA	7	6	3	3.4	8	1	NA	NA	4.5
	Efectos adversos	8	8	3	3	2	9	2	NA	7	7	2	5.1	9	1	NA	3	4.3

Anexo N° 4. Validación con expertos

GUIA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE Distrofia Muscular de Duchenne y Becker

Recomendación o punto de Buena Práctica Clínica	Revisor					X
	N° 1	N° 2	N° 3	N° 4	N° 5	
TAMIZAJE						
Caso sospecha de paciente con DMD-Bk						
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 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.	8	8	9	8	9	8.4
Pregunta 1a. EN PACIENTE CON SOSPECHA CLÍNICA DE DMD, ¿LA PRUEBA SERICA DE CREATINA QUINASA(CK) ES ÚTIL PARA EL TAMIZAJE DIAGNÓSTICO?						
En pacientes con sospecha clínica de DMD, se recomienda la medición sérica de CK como primera prueba de tamizaje.	9	9	9	7	9	8.6
El acceso a esta prueba debería estar garantizada en todas las regiones del país.	NA	NA	9	6	9	8.0
Pregunta 1b. EN PACIENTE CON SOSPECHA CLÍNICA DE DMD, ¿LOS NIVELES DE LA PRUEBA SERICA DE CREATINA QUINASA(CK) SON ÚTILES PARA DISCRIMINAR LA DMD DE OTRAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES?						
En pacientes con sospecha de DMD se debe considerar los valores de CK mayores a 10 veces el límite superior (10x) para la edad, como criterio positivo de tamizaje para DMD.	7	9	7	NA	6	7.25
En pacientes con sospecha de DMD se debe considerar que los valores de CK van disminuyendo con la edad y progresión de la enfermedad	7	9	6	NA	9	7.75

En pacientes con sospecha clínica y valores de CK en rangos para DMD derivar inmediatamente a centros de referencia especializada para su confirmación diagnóstica y tratamiento oportuno.	9	9	9	8	9	8.8
En familiares femeninos de casos sospechosos o confirmados de DMD considerar valores de CK en rangos de 2 a 10 veces el límite superior (2-10x) como criterio positivo para ser portadoras de DMD.	7	5	3	5	6	5.2

DIAGNÓSTICO

Pregunta 2. EN PACIENTE CON SOSPECHA CLÍNICA Y DE LABORATORIO (CK) DE DMD, ¿LA PRUEBA MOLECULAR “MLPA” ES ÚTIL PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE DMD?

En pacientes con sospecha clínica y de laboratorio (CK) se sugiere realizar MLPA como primera prueba para confirmar el diagnóstico.	8	9	9	8	8	8.4
Considerar los resultados de esta prueba para el asesoramiento genético de los familiares.	NA	9	7	8	9	8.25

Pregunta 3a. EN PACIENTE CON SOSPECHA CLÍNICA Y DE LABORATORIO (CK) DE DMD NEGATIVOS EN LA PRUEBA “MLPA”, ¿LA PRUEBA DE SECUENCIAMIENTO ES ÚTIL PARA ESTABLECER EN EL DX DE DMD?

En pacientes con sospecha clínica y laboratorial (CK) pero con resultado de MLPA negativo se recomienda realizar secuenciación del gen de distrofina (DMD).	8	9	9	7	9	8.4
Entre los métodos de secuenciación del gen de distrofina (DMD) considerar NGS o Sanger.	8	9	7	7	9	8.0
Considerar los resultados de esta prueba para el asesoramiento genético de los familiares.	8	9	7	9	9	8.4
Las autoridades sanitarias deberían implementar la realización de esta prueba en centros de referencia nacional.	7	9	9	9	9	8.6

Pregunta 3b. EN PACIENTE CON SOSPECHA CLÍNICA Y DE LABORATORIO (CK) DE DMD, ¿EL ALGORITMO MLPA-SECUENCIAMIENTO ES ÚTIL PARA ESTABLECER EN EL DIAGNÓSTICO DE DMD?

En pacientes con sospecha clínica y de laboratorio (CK) se recomienda que la estrategia a seguir para la aplicación de las pruebas MLPA y Secuenciamiento se realicen una a continuación de la otra, cuando el resultado de MLPA sea negativo se debe realizar Secuenciamiento.	8	9	7	9	9	8.4
---	---	---	---	---	---	------------

Escenario Distrofia Muscular de Becker

Para pacientes con sospecha clínica de DMB ¿Los criterios diagnósticos para pacientes con DMD también le son aplicables?

Estos criterios diagnósticos también son aplicables a pacientes con sospecha clínica de DMB. 7 7 7 7 9 **7.4**

TRATAMIENTO

Pregunta 4. EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE DMD, ¿ES EFICAZ Y SEGURO EL TRATAMIENTO CON CORTICOESTEROIDES?

En pacientes con diagnóstico de DMD se recomienda el uso de corticoides	8	9	7	7	9	8.0
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	8	9	7	7	9	8.0
En pacientes con diagnóstico de DMD se recomienda como segunda elección de tratamiento entre los corticoides a la prednisona (0.75 mg/Kg/día).	8	6	6	7	9	7.2
En pacientes con diagnóstico de DMD se sugiere seguir el esquema de dosis diaria de prednisona	7	NA	6	NA	9	7.333
Para pacientes con diagnóstico de DMD podrían ser utilizados otros esquemas de tratamiento como los de días alternos o de fines de semana	7	9	6	NA	6	7.0
Ver información sobre efectos adversos al tratamiento con corticoides en sección "CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES EN DMD".	NA	NA	8	8	6	7.333
Ver información sobre contraindicaciones al tratamiento con corticoides en sección "CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES EN DMD".	NA	NA	8	8	6	7.333
Ver información sobre controles necesarios en sección "CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES EN DMD".	NA	NA	8	9	6	7.667
Ver información sobre suplementos en corticoterapia crónica en sección "CONSIDERACIONES AL TRATAMIENTO CON CORTICOIDES EN DMD".	NA	NA	8	7		7.5

Pregunta 5. EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE , ¿ES EFICAZ Y SEGURO EL TRATAMIENTO CON ATALUREN MÁS CORTICOESTEROIDES COMPARADO CON SOLO CORTICOESTEROIDES?

Para pacientes con DMD con mutaciones sin sentido se sugiere utilizar Ataluren más corticoesteroides.	8	NA	6	8	7	7.25
La decision del inicio de tratamiento oportuno debe estar a cargo de un comité de expertos.	9	5	9	8	7	7.6

Pregunta 6. EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE , ¿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.	7	9	8	8	8	8.0

Pregunta 7. EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE , ¿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. "	7	9	8	8	5	7.4

Pregunta 8. EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE, ¿ES EFICAZ Y SEGURO EL TRATAMIENTO CON VITOLARSEN MAS CORTICOIDES COMPARADO CON CORTICOIDE?

"Las investigaciones de fase I y II, con resultados de seguridad, han sido utilizados para su aprobación temprana en otros países.	7	9	8	8	7	7.8
Para pacientes con DMD, con la evidencia actual, una recomendación a favor o en contra del uso de Vitolarsen						

más corticoesteroides requiere una decision oportuna a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada. "

Recomendación: Es aquella recomendación basada en evidencia; PBP: Puntos de Buena Práctica: Es aquella consideración que mejoraría la realización de recomendaciones y la atención de los pacientes, sin embargo, no se encuentra basada o su evidencia es aún escasa; Consideración de implementación: Es una recomendación de salud pública

Instrucciones: Coloque un puntaje del 1 al 9 si considera estar en desacuerdo con esta recomendación (1, 2 o 3), parcialmente de acuerdo con esta recomendación (4, 5 o 6), o de acuerdo con esta recomendación (7, 8 o 9).

Anexo N° 5. Búsqueda de guías de práctica clínica

d. Estrategia de búsqueda

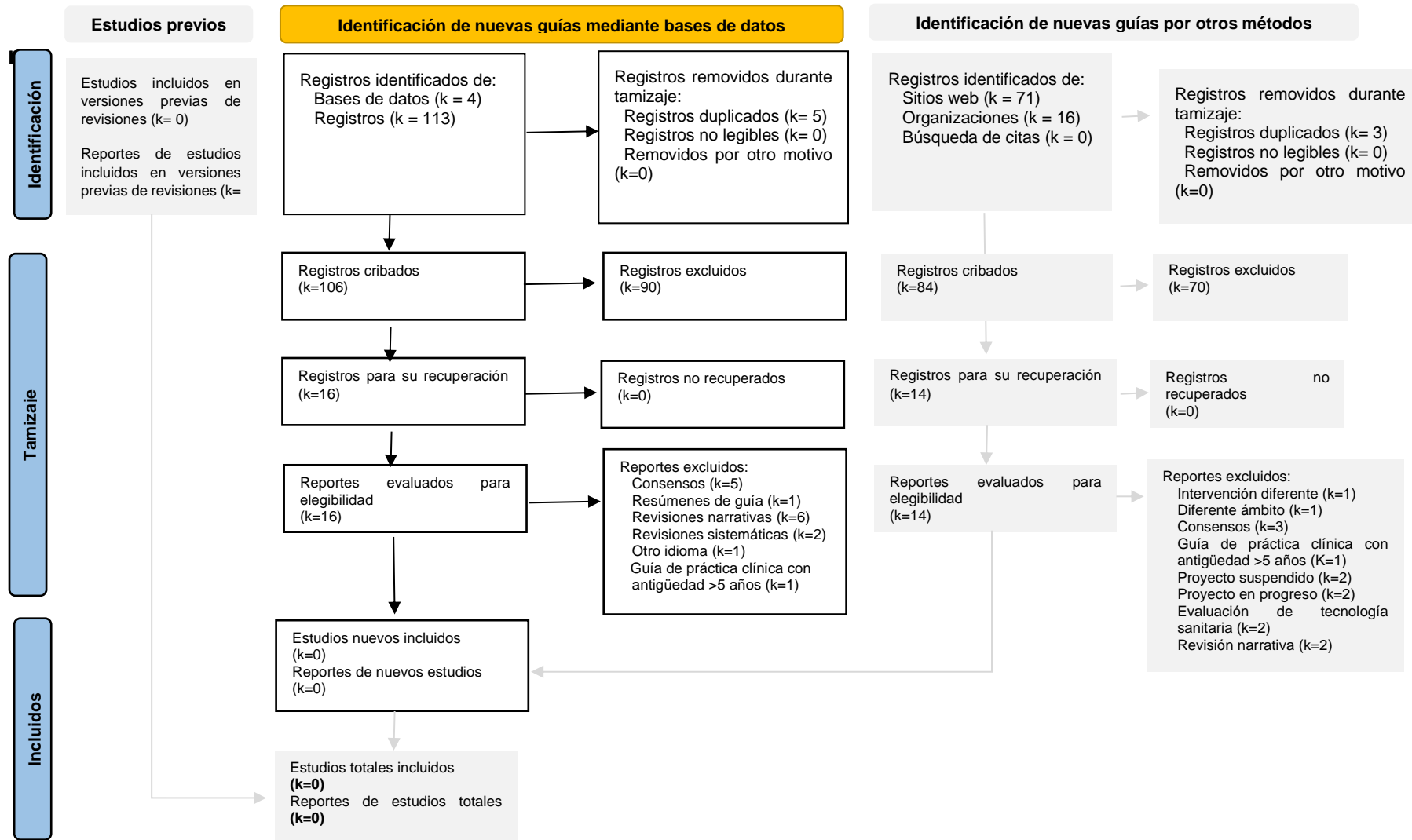
Base de datos	Link	Términos de búsqueda	Resultados
Organismos recopiladores de GPC:			
Trip database	https://www.tripdatabase.com	<ul style="list-style-type: none"> • duchenne muscular dystrophy 	70
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPG)	https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx	<ul style="list-style-type: none"> • "Duchenne, Muscular Dystrophy" OR "Duchenne muscular dystrophy" OR "Childhood Muscular Dystroph" OR "Pseudohypertrophic" [tiab] 	0
EGuidelines	www.eguidelines.co.uk	<ul style="list-style-type: none"> • Duchenne, Muscular Dystrophy, Duchenne muscular dystrophy 	0
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net/	<ul style="list-style-type: none"> • Muscular Dystrophy, Duchenne 	0
National Guideline Clearinghouse (NGC)	https://www.guideline.gov/	<ul style="list-style-type: none"> • "Muscular Dystrophy, Duchenne" 	0
National Health and Medical Research Council (NHMRC): Clinical Practice Guidelines	https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications	<ul style="list-style-type: none"> • Duchenne muscular dystrophy 	0
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/	<ul style="list-style-type: none"> • Duchenne • Búsqueda Manual de guías desarrolladas desde 2015 hasta 2020. • Búsqueda Manual de guías en Desarrollo 2020 - 2021. 	0

Standards and Guidelines Evidence (SAGE)	http://www.cancerview.ca/TreatmentAndSupport/GRCMain/GRC_SAGE/GRCSAGEsearch/	<ul style="list-style-type: none"> • Muscular Dystrophy, Duchenne • Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic • Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy • Duchenne Muscular Dystrophy • Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy • Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy • Muscular Dystrophy, Childhood, Pseudohypertrophic • Muscular Dystrophy, Duchenne Type • Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic • Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy • Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type • Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic, Childhood • Progressive Muscular Dystrophy, Duchenne Type • Pseudohypertrophic Childhood Muscular Dystrophy • Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy, Childhood 	0
American College of Physicians Clinical Practice Guidelines	https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines	<ul style="list-style-type: none"> • Duchenne, Muscular Dystrophy, Duchenne muscular dystrophy, Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic • Búsqueda Manual de guías desarrolladas por tópicos 	0
Best Practice Guidelines	http://rnao.ca/bpg	<ul style="list-style-type: none"> • Muscular Dystrophy, Duchenne 	0
Base Internacional de guías GRADE	http://sites.bvsalud.org/biggest/biblio/	<ul style="list-style-type: none"> • Duchenne, muscle Dystrophy, dystrophy • Muscular Dystrophy, Duchenne <ul style="list-style-type: none"> • Distrofia Muscular de Duchenne 	1
Organismos elaboradores de GPC:			
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	https://www.nice.org.uk/	<ul style="list-style-type: none"> • Muscular Dystrophy, Duchenne 	15
Australian Clinical Practice Guidelines	https://www.clinicalguidelines.gov.au	<ul style="list-style-type: none"> • Muscular Dystrophy, Duchenne 	0

New Zealand Guidelines Group	http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	<ul style="list-style-type: none"> • Muscular dystrophy, Duchenne. • Busqueda Manual A – Z 	0
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud – Mexico	http://www.cenetec.salud.gob.mx/	<ul style="list-style-type: none"> • Distrofia muscular • Duchenne • Distrofia Muscular de Duchenne 	0
GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	http://portal.guiasalud.es	<ul style="list-style-type: none"> • Muscular Dystrophy, Duchenne • Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic • Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy • Duchenne Muscular Dystrophy • Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy • Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy • Muscular Dystrophy, Childhood, Pseudohypertrophic • Muscular Dystrophy, Duchenne Type • Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic • Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy • Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type • Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic, Childhood • Progressive Muscular Dystrophy, Duchenne Type • Pseudohypertrophic Childhood Muscular Dystrophy • Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy, Childhood • Distrofia muscular de Duchenne • Duchenne 	0
MINSALUD Colombia	http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx	<ul style="list-style-type: none"> • Distrofia Muscular de Duchenne 	1
Bases de datos:			

Medline	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	("Muscular Dystrophy, Duchenne"[MeSH Terms] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab]) AND (guideline[Publication Type] OR guideline*[All Fields] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "practice guideline*" [All Fields] OR "guideline as topic" [MeSH Terms] OR "guideline* as topic"[All Fields] OR "practice guideline* as topic"[All Fields] OR "Clinical Practice Guideline*" [All Fields])	107
Google Scholar	https://scholar.google.com.pe/	<ul style="list-style-type: none"> allintitle: Duchenne muscular dystrophy pediatrics guidelines 	0
Google	https://www.google.com	<ul style="list-style-type: none"> allintitle: Duchenne Muscular Dystrophy Duchenne muscular dystrophy practice guidelines 	7
Epistemonikos GRADE guidelines repository	https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade_guideline	<ul style="list-style-type: none"> Duchenne muscular dystrophy 	0
TOTAL			201

e. Flujograma PRISMA



f. Estudios incluidos y excluidos

Nº	TÍTULO	AÑO	AUTOR	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
1	Kyndrisa - Duchenne muscular dystrophy	2016	European Medicines Agency - EPARs	Diferente intervención
2	Ataluren (Translarna) - for the treatment of Duchenne muscular dystrophy (DMD)	2019	All Wales Medicines Strategy Group	No es una GPC
3	Ataluren (Translarna) - for the treatment of Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene	2016	All Wales Medicines Strategy Group	No es GPC
4	Respiratory Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy	2018	American Academy of Pediatrics	Diferente ámbito
5	Emerging Drugs for Duchenne Muscular Dystrophy	2017	CADTH - Issues in Emerging Health Technologies	No es GPC
6	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: Diagnosis, neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional managementexternal icon	2018	CDC	Consenso de expertos con estrategia de búsqueda más antigua a 5 años
7	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: Respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management external icon	2018	CDC	Consenso de expertos con estrategia de búsqueda más antigua a 5 años
8	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: Primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespanexternal icon	2018	CDC	Diferente ámbito

9	Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne, Becker y Distrofia Miotónica	2015	MINSALUD - Colombia	GPC mayor a 5 años
10	Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene (review of HST3) ID1642 (In progress)	2020	NICE	No disponible aún
11	Idebenone for treating Duchenne muscular dystrophy ID1092 (In progress)	2018	NICE	No disponible aún, diferente ámbito
12	Eteplirsén for treating Duchenne muscular dystrophy [ID1003] (Suspended)	2018	NICE	Proyecto suspendido
13	Drisapersén for the first-line treatment of Duchenne's muscular dystrophy [ID911] (Suspended)	2016	NICE	Proyecto suspendido
14	Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy	2019	Aartsma-Rus	No es GPC
15	Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives	2017	Araujo	No es GPC
16	Current management of Duchenne muscular dystrophy in the Middle East: expert report	2019	Jumah	No es GPC
17	Consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with Duchenne muscular dystrophy	2019	Nascimento	No es GPC
18	Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology	2016	Tapaloglu	No es GPC

19	Current and Emerging Therapies for Duchenne Muscular Dystrophy	2018	Crone	No es GPC
20	A mini-review and implementation model for using ataluren to treat nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy	2019	Landfeldt	No es GPC
21	[Study of medical management for patients with Duchenne muscular dystrophy in Japan: what was changed by a practical guideline]	2019	Matsumura	No es GPC
22	Primary Care and Emergency Department Management of the Patient With Duchenne Muscular Dystrophy	2018	Noritz	No es GPC
23	Guidelines for Corticosteroid use in Treatment of DMD	2016	Rao	No es GPC
24	[Update of steroid therapy for Duchenne muscular dystrophy]	2015	Takeuchi	No es GPC
25	Clinical practice guidelines for Duchenne muscular dystrophy	2020	Writing Group For Practice Guidelines For, Diagnosis Treatment Of Genetic Diseases Medical Genetics Branch Of Chinese Medical, Association	GPC en otro idioma
26	A Review of Deflazacort for Patients With Duchenne Muscular Dystrophy	2020	Bylo	No es GPC
27	The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review	2017	Ryder	No es GPC
28	EMQN best practice guidelines for genetic testing in dystrophinopathies	2020	Fratter, C	No es GPC

29	Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology	2016	AAN	Guía de práctica clínica > 5 años
30	Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene	2016	NICE	No es GPC. Es evaluación de tecnología sanitaria

Anexo N° 6. Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

a. Pregunta 1

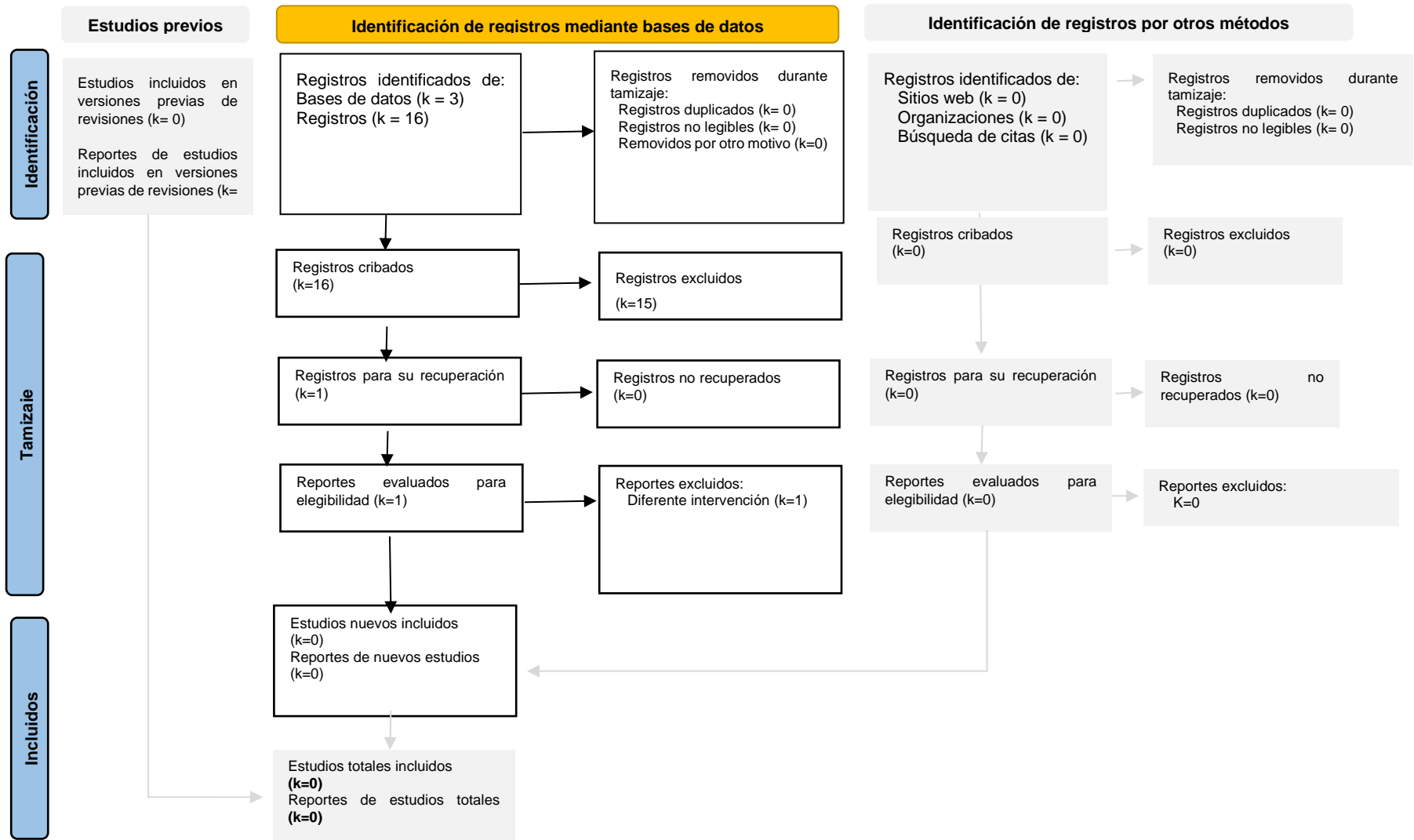
Búsqueda de RS

Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: octubre del 2020		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	"Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab] OR DMD[tiab]
#2	Intervención	Creatine Kinase[Mesh] OR Creatine Kinase[tiab] OR Macro-Creatine Kinase[tiab] OR Creatine Phosphokinase[tiab] OR Protein analysis[tiab]
#3	Desenlace	("Sensitivity and Specificity"[Mesh]) OR (sensitivity [tiab]) OR (specificity [tiab]) OR (probability [tiab] AND ("pre test" [tiab] OR pretest [tiab] OR "post test" [tiab] OR posttest [tiab])) OR ("Predictive Value of Tests"[Mesh]) OR ("Predictive Value of Tests"[tiab]) OR (predictive value* [tiab]) OR (ppv[tiab]) OR ("negative prediction value"[tiab]) OR (npv[tiab]) OR ("positive prediction value"[tiab]) OR (likelihood ratio* [tiab]) OR ("Likelihood Functions"[Mesh]) OR ("roc curve" [tiab]) OR (auc [tiab]) OR (diagnos* [tiab] AND (performance* [tiab] OR accurac* [tiab] OR utilit* [tiab] OR value* [tiab] OR efficien* [tiab] OR effectiveness)) OR (gold standard [tiab]) OR ("detection rate"[tiab])
#4	Filtro	((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic cochrane review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab]) NOT comment[pt] NOT (protocol[tiab] OR protocols[ti]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]
#4	TERMINO FINAL	((#1 AND #2) AND #3) AND #4

Base de datos: COCHRANE-CENTRAL		
Fecha de búsqueda: octubre del 2020		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	("Muscular Dystrophy, Duchenne").ab.kw.sh.ti OR ("Duchenne").ab.kw.ti
#2	Intervención	("Creatine Kinase").ab.kw.sh.ti
#3	Filtro	Cochrane reviews
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: octubre del 2020		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd)
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY ("creatine kinase" OR ("macro creatine" AND kinase) OR (creatine AND phosphokinase))
#3	Filtro	TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR "meta-analysis")
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3

Flujograma PRISMA



Estudios de incluidos y excluidos

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Sara C, Atehortúa BE, Luz H. Lugo. Cost-Effectiveness Analysis of Diagnosis of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy in Colombia. VALUE IN HEALTH REGIONAL ISSUES. 2018;1-6	RS	No evalúa la intervención

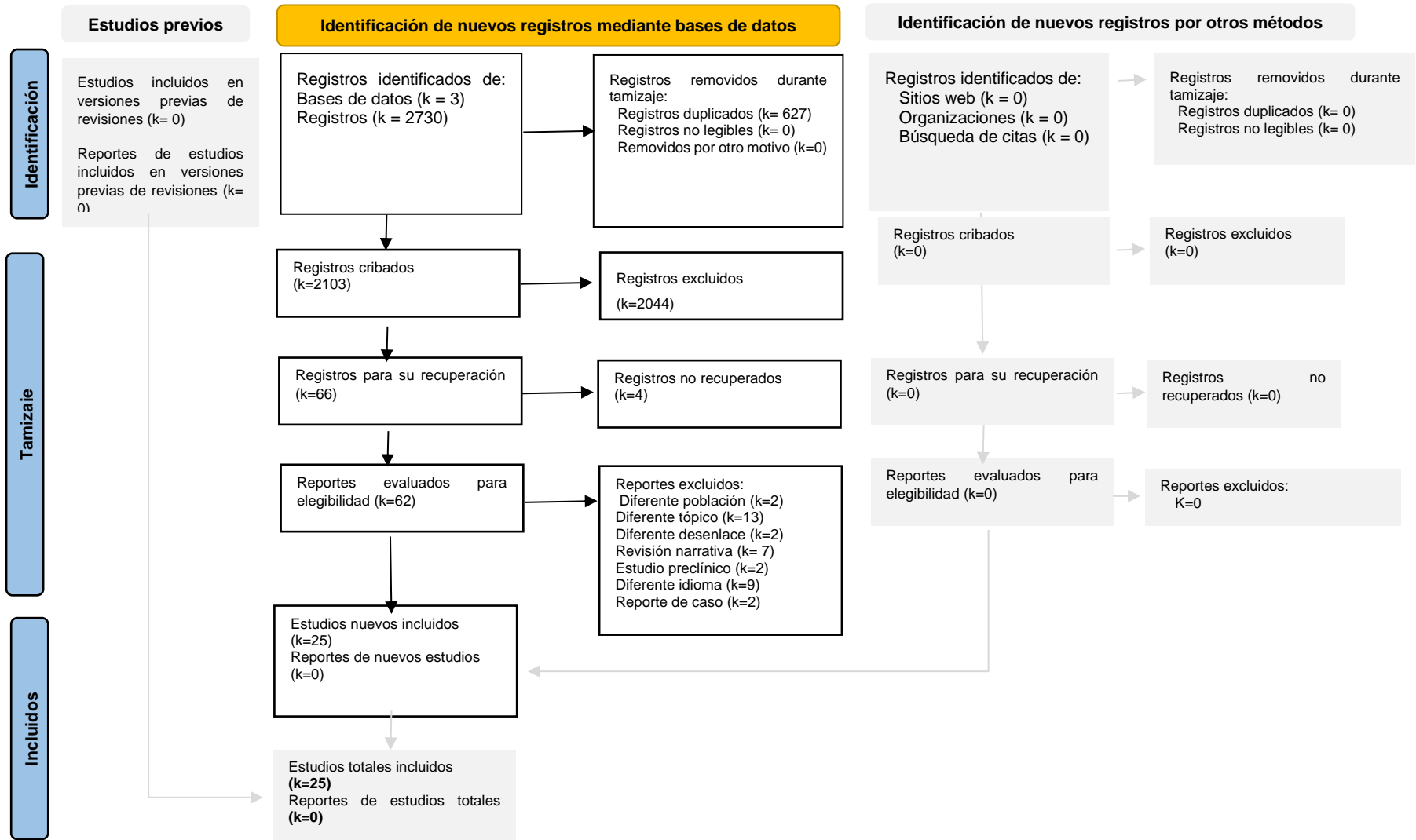
Búsqueda de estudios primarios

Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: octubre del 2020		
Filtros: Estudios primarios		
	Descripción	Término
#1	Población	"Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab] OR DMD[tiab]
#2	Intervención	Creatine Kinase[Mesh] OR Creatine Kinase[tiab] OR Macro-Creatine Kinase[tiab] OR Creatine Phosphokinase[tiab] OR Protein analysis[tiab]
#4	Desenlace	("Sensitivity and Specificity"[Mesh]) OR (sensitivity [tiab]) OR (specificity [tiab]) OR (probability [tiab] AND ("pre test" [tiab] OR pretest [tiab] OR "post test" [tiab] OR posttest [tiab])) OR ("Predictive Value of Tests"[Mesh]) OR ("Predictive Value of Tests"[tiab]) OR (predictive value* [tiab]) OR (ppv[tiab]) OR ("negative prediction value"[tiab]) OR (npv[tiab]) OR ("positive prediction value"[tiab]) OR (likelihood ratio* [tiab]) OR ("Likelihood Functions"[Mesh]) OR ("roc curve" [tiab]) OR (auc [tiab]) OR (diagnos*

		[tiab] AND (performance* [tiab] OR accurac* [tiab] OR utilit* [tiab] OR value* [tiab] OR efficien* [tiab] OR effectiveness) OR (gold standard [tiab]) OR ("detection rate"[tiab])
#3	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: octubre del 2020		
Filtros: Estudios primarios		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd)
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY ("creatine kinase" OR ("macro creatine" AND kinase) OR (creatine AND phosphokinase))
#3	TERMINO FINAL	#1 AND #2
Base de datos: COCHRANE-CENTRAL		
Fecha de búsqueda: octubre del 2020		
Filtros: Estudios primarios		
	Descripción	Término
#1	Población	("Muscular Dystrophy, Duchenne").ab.kw.sh.ti OR ("Duchenne").ab.kw.ti
#2	Intervención	("Creatine Kinase").ab.kw.sh.ti
#3	Filtro	Clinical trials
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3

Flujograma PRISMA



Estudios de incluidos y excluidos

ESTUDIO	DISEÑO	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
1. Williams H, Hughes I, Harper PS, Bradley D. False positive creatine kinase test in hypothyroid male at risk for Duchenne muscular dystrophy. Lancet (London, England). 1984;2(8403):645-6.	Transversal	Diferente población
2. Aartsma-Rus A, Ferlini A, Vroom E. Biomarkers and surrogate endpoints in Duchenne: meeting report. Neuromuscular disorders : NMD. 2014;24(8):743-5.	Revisión Narrativa	Revisión Narrativa
3. Aartsma-Rus A, Spitali P. Circulating Biomarkers for Duchenne Muscular Dystrophy. Journal of neuromuscular diseases. 2015;2:S49-S58.	Revisión Narrativa	Revisión Narrativa
4. Cardon MW. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: An Assessment of the Creatine Kinase Test in the Detection of Carriers of Duchenne Muscular Dystrophy. The Journal of pediatrics. 2017;186:63.	Revisión Narrativa	Revisión Narrativa
5. Legrand Persoz M, Persoz B, Arhan P. Changes in muscle strength and serum creatine phosphokinase in rapidly progressive Duchenne's disease. Annales de Medecine Physique. 1977;20(1):1-8.	Revisión Narrativa	Revisión Narrativa
6. Lscher W. Asymptomatic hyperCKemia what next? Klinische Neurophysiologie. 2011;42(4):226-30.	Revisión Narrativa	Revisión Narrativa
7. Proud CM. 50 years ago in the Journal of Pediatrics: the use of serum creatine phosphokinase and other serum enzymes in the diagnosis of progressive muscular dystrophy. The Journal of pediatrics. 2013;163(6):1656.	Revisión Narrativa	Revisión Narrativa
8. Scheuerbrandt G, Mortier W. CK screening for Duchenne muscular dystrophy. Current trends in infant screening: proceedings of the 7th International Screening Symposium ICS848. 1989:373-6.	Revisión Narrativa	Revisión Narrativa
9. Dooley J, Gordon KE, Dodds L, MacSween J. Duchenne muscular dystrophy: A 30-year population-based incidence study. Clinical pediatrics. 2010;49(2):177-9.	Transversal	No brinda desenlaces de interés

10. Talkop UA, Klaassen T, Piirsoo A, Sander V, Napa A, Essenson E, et al. Duchenne and Becker muscular dystrophies: an Estonian experience. <i>Brain & development</i> . 1999;21(4):244-7.	Transversal	No brinda desenlaces de interés
11. Bortolini ER, Zatz M. Duchenne muscular dystrophy: comparison among different racial groups. <i>American journal of medical genetics</i> . 1987;28(4):925-9.	Transversal	Estudio enfocado en un tópico diferente al nuestro
12. Goedde HW, Benkmann HG, Das PK, Agarwal DP, Lang H, Würzburg U, et al. Activity of creatine kinase isoenzyme MB in serum and red cell acetylcholinesterase variants in patients with duchenne muscular dystrophy. <i>Klinische Wochenschrift</i> . 1977;55(5):215-7.	Transversal	Estudio enfocado en un tópico diferente al nuestro
13. Griggs RC, Mendell JR, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, Province M, et al. Clinical investigation in Duchenne Dystrophy: V. Use of creatine kinase and pyruvate kinase in carrier detection. <i>Muscle & Nerve</i> . 1985;8(1):60-7.	Transversal	Estudio enfocado en un tópico diferente al nuestro
14. Legum C, Shomrat R, Glassner M, Shiloh Y. A molecular survey of Israeli Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. <i>Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie</i> . 1994;48(8-9):359-64.	Transversal	Estudio enfocado en un tópico diferente al nuestro
15. Miyoshi K. Abnormality of Myoglobin Subfractions and Creatine Kinase Isozyme Pattern in Skeletal Muscles of Duchenne Type of Progressive Muscular Dystrophy. <i>Japanese journal of medicine</i> . 1966;5(2):113.	Transversal	Estudio enfocado en un tópico diferente al nuestro
16. Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK). <i>European journal of human genetics : EJHG</i> . 2013;21(10):1049-53	Transversal	Estudio enfocado en un tópico

		diferente al nuestro
17. Mokuno K, Riku S, Sugimura K, Takahashi A, Kato K, Osugi S. Serum creatine kinase isoenzymes in Duchenne muscular dystrophy determined by sensitive enzyme immunoassay methods. Muscle & nerve. 1987;10(5):459-63.	Transversal	Estudio enfocado en un tópico diferente al nuestro
18. Moss DW, Whitaker KB, Parmar C, Heckmatt J, Wikowski J, Sewry C, et al. Activity of creatine kinase in sera from healthy women, carriers of Duchenne muscular dystrophy and cord blood, determined by the "European" recommended method with NAC-EDTA activation. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 1981;116(2):209-16.	Transversal	Estudio enfocado en un tópico diferente al nuestro
19. Thompson MW, Murphy EG, McAlpine PJ. An assessment of the creatine kinase test in the detection of carriers of Duchenne muscular dystrophy. The Journal of pediatrics. 1967;71(1):82-93.	Transversal	Estudio enfocado en un tópico diferente al nuestro
20. Zhao J, Song S, Wang Z, Lyu H, Zhang W, Yuan Y. Clinical, myopathological and genetic features in five female manifesting carriers of Duchenne muscular dystrophy. Chinese Journal of Neurology. 2014;47(1):12-5.	Transversal	Estudio enfocado en un tópico diferente al nuestro
21. Zhong J, Xie Y, Bhandari V, Chen G, Dang Y, Liao H, et al. Clinical and genetic characteristics of female dystrophinopathy carriers. Molecular medicine reports. 2019;19(4):3035-44.	Transversal	Estudio enfocado en un tópico diferente al nuestro
22. Moat SJ, Korpimäki T, Furu P, Hakala H, Polari H, Meriö L, et al. Characterization of a Blood Spot Creatine Kinase Skeletal Muscle Isoform Immunoassay for High-Throughput	Experimental	Estudio preclínico
23. Pernice W, Beckmann R, Renner S, Wais U. [Enzyme diagnosis in progressive muscular dystrophies, especially in the Duchenne type]. Klinische Padiatrie. 1989;201(3):167-76.	Experimental	Estudio preclínico

24. Bing Q, Hu J, Li N, Zhao Z, Shen HR, Yuan JH, et al. Clinical and glucocorticosteroid therapeutic analyses of 96 patients with Duchenne muscular dystrophy. Chinese Journal of Neurology. 2011;44(11):745-9.	Transversal	Idioma diferente a español e inglés
25. Bing Q, Hu J, Zhao Z, Shen HR, Li N. Clinical analysis of 155 patients with Duchenne muscular dystrophy. Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery. 2015;15(5):380-6.	Transversal	Idioma diferente a español e inglés
26. Giacanelli M, Gneo S, Liguori M, Tarsitani G, Tessarolo D. [Clinico-epidemiologic study of Duchenne muscular dystrophy]. Nuovi annali d'igiene e microbiologia. 1988;39(2):129-35.	Transversal	Idioma diferente a español e inglés
27. Hong S, Zhao DY, Xie LJ, Chang GY, Liu XQ, Zhu TW. Analysis of two Chinese Han families with Duchenne/Becker muscular dystrophy. Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science). 2018;38(10):1223-8.	Transversal	Idioma diferente a español e inglés
28. Li QX, Yang H, Zhang N, Xiao B, Bi FF, Li J. [Clinical and pathological features of 50 children with Duchenne's muscular dystrophy]. Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics. 2012;14(10):746-50.	Transversal	Idioma diferente a español e inglés
29. Mao B, Xiong H, Jiao H, Wei CJ, Ding J, Chang XZ, et al. [Value of muscle enzyme analysis in differential diagnosis of childhood myopathic hyper-creatine kinase-emia]. Beijing da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Peking University Health sciences. 2014;46(1):130-7	Transversal	Idioma diferente a español e inglés
30. Mhiri C, Triki C, Fakhfakh F, Chouayakh F, Fki I, Jlidi R, et al. Duchenne muscular dystrophy : A clinico-pathologic study of 10 families from south of Tunisia. Tunisie Medicale. 1996;74(2):85-92.	Transversal	Idioma diferente a español e inglés
31. Sun SC, Peng YS, He JB. [Changes of serum creatine kinase levels in children with Duchenne muscular dystrophy]. Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics. 2008;10(1):35-7	Transversal	Idioma diferente a español e inglés
32. Zhang Y, Wang H, Yu X, Xing Y, Wang C, He R. [Comparison analysis of muscle enzymes in children with myocarditis and Duchene/Becker muscular dystrophy]. Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Central South University Medical sciences. 2016;41(9):984-91.	Transversal	Idioma diferente a español e inglés
33. Gungör O, Dilber C. Muscular Dystrophy: A Retrospective Evaluation of 15 Cases. Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni. 2018;52(1):47-50.	Reporte de caso	Reporte de casos
34. Sinha R, Sarkar S, Khaitan T, Dutta S. Duchenne muscular dystrophy: Case report and review. Journal of family medicine and primary care. 2017;6(3):654-6.	Reporte de caso	Reporte de casos

35. Tachi N, Wakai S, Yutoh Y, Chiba S, Miura J. Asymptomatic hyperCKemia: detection of an isolated carrier of Duchenne muscular dystrophy. Journal of child neurology. 1990;5(4):351-3	Reporte de caso	Diferente t3pico
36. Veropalumbo C, Del Giudice E, Esposito G, Maddaluno S, Ruggiero L, Vajro P. Aminotransferases and muscular diseases: a disregarded lesson. Case reports and review of the literature. Journal of paediatrics and child health. 2012;48(10):886-90	Reporte de caso	Diferente t3pico
37. Yoshioka M, Itagaki Y, Saida K, Nishitani Y. Clinical and genetic studies of muscular dystrophy in young girls. Clinical genetics. 1986;29(2):137-42.	Transversal	Diferente poblaci3n

b. Pregunta 2

Búsqueda de revisiones

Estrategia de búsqueda

Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1	<p>P: Pacientes con sospecha de DMD</p> <p>I: Estudio molecular MLPA</p> <p>O: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, likelihood ratio, tasa de detección</p>	RS	Inicio de los tiempos a 04/10/2020	<ul style="list-style-type: none"> • Pubmed: 1 • Cochrane: 4 • Scopus: 5 	1/0

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citas evaluadas. Esta pregunta clínica tuvo 1 pregunta PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Octubre del 2020		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Meta-análisis		
	Descripción	Término
#1	Población	"Muscular Dystrophy, Duchenne"[MeSH Terms] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy,

		Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab]
#2	Intervención	"molecular diagnostic techniques"[MeSH Terms] OR "molecular diagnostic techniques"[tiab] OR "molecular probes"[MeSH Terms] OR "probe molecular"[tiab] OR "probes molecular"[tiab] OR "molecular diagnosis"[tiab] OR "multiplex polymerase chain reaction"[MeSH Terms] OR "multiplex polymerase chain reaction"[TIAB] OR "multiplex pcr"[tiab] OR "pcr multiplex"[tiab] OR "multiplex ligation dependent probe amplification"[tiab] OR "multiplex ligation-dependent probe amplification"[tiab] OR "triplex polymerase chain reaction"[tiab] OR "triplex pcr"[tiab] OR "pcr triplex"[tiab] OR "MLPA"[All Fields] OR "Sequence Analysis, DNA"[MeSH Terms] OR "Sequence Determinations, DNA"[tiab] OR "DNA Sequencing"[tiab] OR sequencing[tiab] OR "Sequence Analysis"[MeSH] OR "Sequence Analysis"[tiab]
#3	Desenlace	("Sensitivity and Specificity"[Mesh]) OR (sensitivity [tiab]) OR (specificity [TIAB]) OR (probability [TIAB] AND ("pre test" [TIAB] OR pretest [TIAB] OR "post test" [TIAB] OR posttest [TIAB])) OR ("Predictive Value of Tests"[Mesh]) OR ("Predictive Value of Tests"[tiab]) OR (predictive value* [TIAB]) OR (ppv[TIAB]) OR (npv[TIAB]) OR (likelihood ratio* [TIAB]) OR ("Likelihood Functions"[Mesh]) OR ("roc curve" [TIAB]) OR (auc [TIAB]) OR (diagnos* [TIAB] AND (performance* [TIAB] OR accurac* [TIAB] OR utilit* [TIAB] OR value* [TIAB] OR efficien* [TIAB] OR effectiveness)) OR (gold standard [TIAB]) OR ("detection rate"[TIAB])
#4	Filtro	((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic cochrane review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab]) NOT comment[pt] NOT (protocol[tiab] OR protocols[ti]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]
#4	TERMINO FINAL	((#1 AND #2) AND #3) AND #4
Base de datos: COCHRANE-CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Octubre del 2020		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término

#1	Población	("Muscular Dystrophy, Duchenne").ab.kw.sh.ti OR ("Duchenne").ab.kw.ti
#2	Intervención	("molecular diagnostic techniques").ab.kw.sh.ti OR ("molecular probes").ab.kw.sh.ti OR ("multiplex polymerase chain reaction").ab.kw.sh.ti OR ("Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification").ab.kw.ti OR ("MLPA").ab.kw.ti OR ("sequencing").ab.kw.ti OR "Sequence Analysis, DNA").ab.kw.sh.ti
#3	Filtro	Cochrane reviews
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3

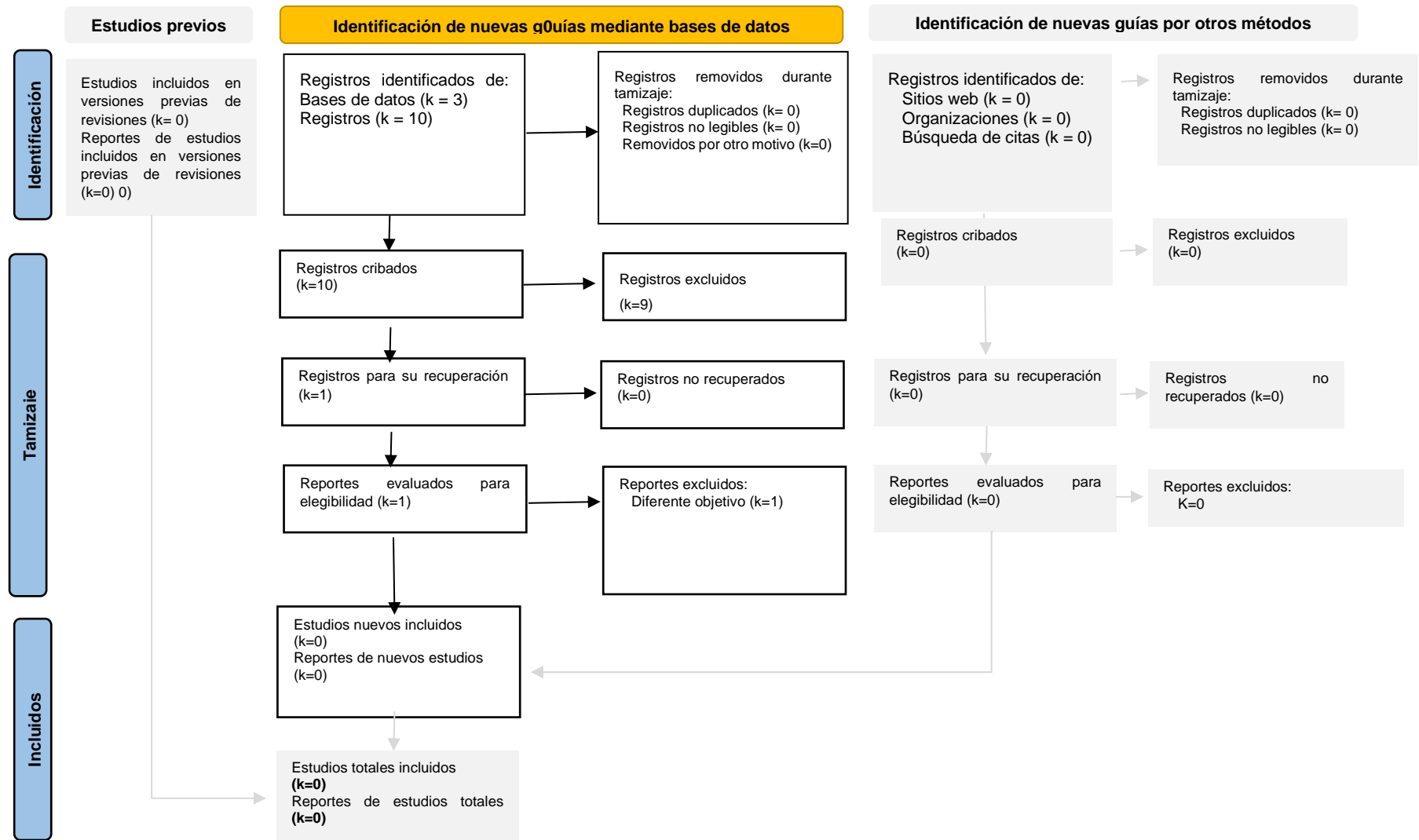
Base de datos: SCOPUS

Fecha de búsqueda: X del 2020

Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis

	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd)
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY ("MLPA" OR "multiplex ligation dependent probe amplification" OR "multiplex ligation dependent probe amplification" OR "sequencing" OR "Sequence Analysis, DNA")
#3	Filtro	TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR "meta-analysis")
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3

Flujograma PRISMA



Estudios de incluidos y excluidos

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Sara C, Atehortúa BE, Luz H. Lugo. Cost-Effectiveness Analysis of Diagnosis of Duchenne/Becker Muscular Dystrophy in Colombia. VALUE IN HEALTH REGIONAL ISSUES. 2018;1-6	RS	Diferente objetivo

Búsqueda de estudios primarios

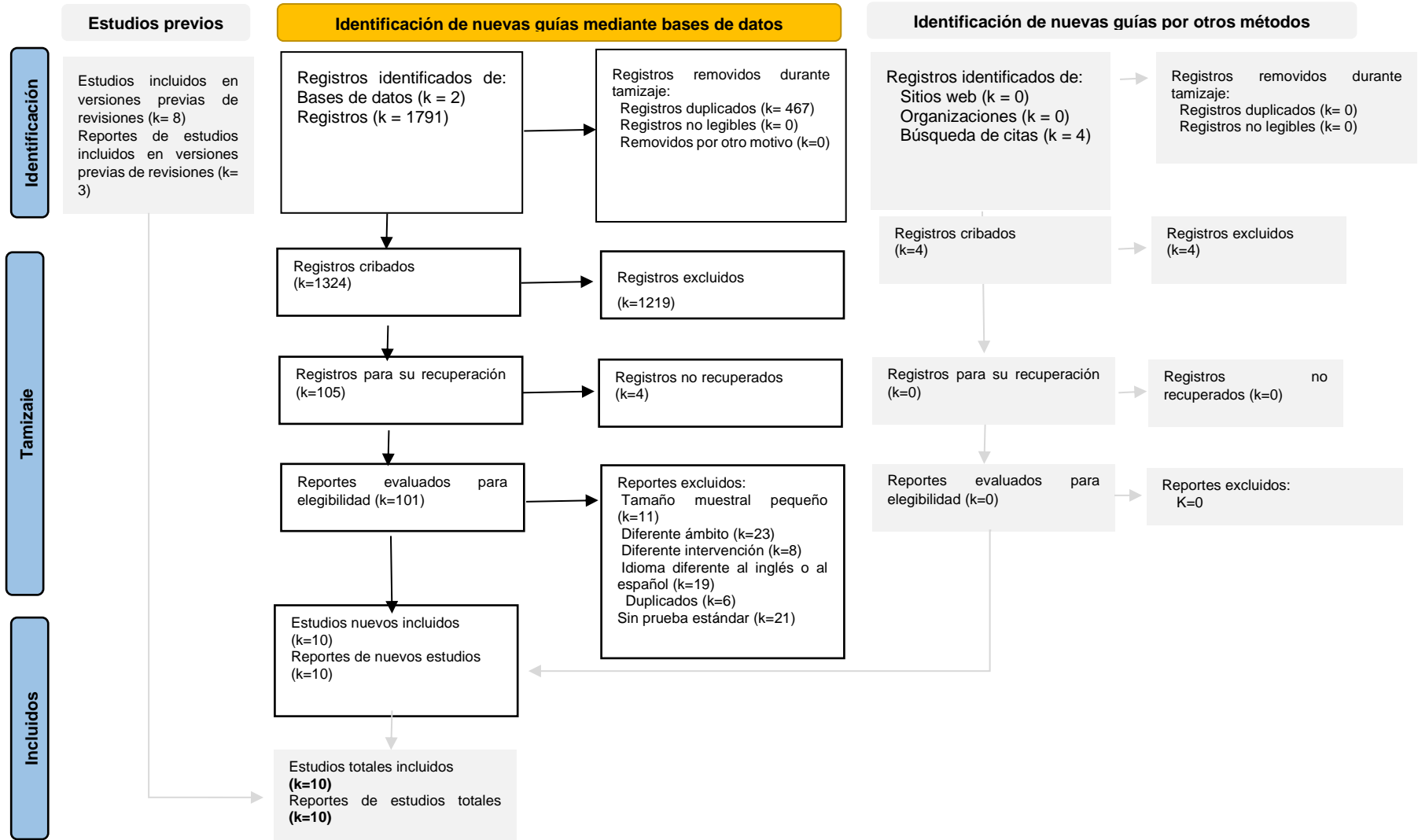
Estrategia de búsqueda

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1	<p>P: Pacientes con sospecha de DMD</p> <p>I: Estudio molecular MLPA</p> <p>O: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, likelihood ratio, tasa de detección</p>	PRIMARIO	01/01/2002 a 04/10/2020	<ul style="list-style-type: none"> • Pubmed: 1117 • Scopus: 207 	107/10

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Octubre del 2020		
Filtros: Estudios primarios		
	Descripción	Término
#1	Población	"Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker

		type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab] OR DMD[tiab]
#2	Intervención	"molecular diagnostic techniques"[MeSH Terms] OR "molecular diagnostic techniques"[tiab] OR "molecular probes"[MeSH Terms] OR "probe molecular"[tiab] OR "probes molecular"[tiab] OR "molecular diagnosis"[tiab] OR "multiplex polymerase chain reaction"[MeSH Terms] OR "multiplex polymerase chain reaction"[TIAB] OR "multiplex pcr"[tiab] OR "pcr multiplex"[tiab] OR "multiplex ligation dependent probe amplification"[tiab] OR "multiplex ligation-dependent probe amplification"[tiab] OR "triplex polymerase chain reaction"[tiab] OR "triplex pcr"[tiab] OR "pcr triplex"[tiab] OR "MLPA"[All Fields] OR "Sequence Analysis, DNA"[MeSH Terms] OR "Sequence Determinations, DNA"[tiab] OR "DNA Sequencing"[tiab] OR sequencing[tiab] OR "Sequence Analysis"[MeSH] OR "Sequence Analysis"[tiab]
#3	TERMINO FINAL	(#1 AND #2)
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: Octubre del 2020		
Filtros: Estudios primarios		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd)
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY ("MLPA" OR "multiplex ligation dependent probe amplification" OR "multiplex ligation dependent probe amplification" OR "sequencing" OR "Sequence Analysis, DNA")
#3	TERMINO FINAL	#1 AND #2

Flujograma PRISMA



Estudios de incluidos y excluidos

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Zamani, G. R., et al. (2015). "Analysis of dystrophin gene in Iranian Duchenne and Becker muscular dystrophies patients and identification of a novel mutation."	Transversal	Diferente ámbito (objetivo)
Tian, P. C., et al. (2019). "[Application of next-generation sequencing in the molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy]."	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Li, S. Y., et al. (2011). "[Association of mutation types and distribution characteristics of dystrophin gene with clinical symptoms in Chinese population]	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Pikó, H., et al. (2007). "Carrier detection in families affected by Duchenne/Becker muscular dystrophy." <i>Orv Hetil</i> 148(51): 2403-2409.	Transversal	Diferente ámbito (población)
Wang, Q., et al. (2009). "Characteristics of dystrophin gene mutations among Chinese patients as revealed by multiplex ligation-dependent probe amplification.	Transversal	Diferente ámbito (población)
Li, H., et al. (2009). "[Combining approach with multiplex PCR and MLPA to detect deletion and duplication in DMD patients, carriers, and prenatal diagnosi	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Feng, S. W., et al. (2012). "[Correlation between genotypes and phenotypes in pseudohypertrophic muscular dystrophy	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Marzese, D. M., et al. (2008). "Detection of deletions and duplications in the Duchenne muscular dystrophy gene by the molecular method MLPA in the first Argentine affected families."	Transversal	Población menor a 30 pacientes
Shen, B. C., et al. (2007). "[Detection of genomic duplications and deletions of the DMD gene in affected males and female carriers by using mutiplex ligation-dependent probe amplification].	Transversal	Idioma diferente al inglés o español

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Ardıçlı, D., et al. (2019). "Diagnostic Pathway to Nonsense Mutation Dystrophinopathy: A Tertiary-Center, Retrospective Experience." <i>Neuropediatrics</i>	Transversal	Diferente ámbito (objetivo)
Vengalil, S., et al. (2017). "Duchenne Muscular Dystrophy and Becker Muscular Dystrophy Confirmed by Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification: Genotype-Phenotype Correlation in a Large Cohort"	Transversal	Diferente ámbito (objetivo)
waminathan, B., et al. (2009). "Duchenne muscular dystrophy: a clinical, histopathological and genetic study at a neurology tertiary care center in Southern India." <i>Neurol India</i>	Transversal	Diferente intervención
Esterhuizen, A. I., et al. (2014). "Duchenne muscular dystrophy: High-resolution melting curve analysis as an affordable diagnostic mutation scanning tool in a South African cohort." <i>S Afr Med</i>	Transversal	Diferente intervención
Khordadpoor-Deilamani, F., et al. (2011). "Dystrophin gene mutation analysis in Iranian males and females using multiplex polymerase chain reaction and multiplex ligation-dependent probe amplification methods."	Transversal	Población menor a 30 pacientes
Salian, S., et al. (2016). "EVALUATION OF MULTIPLEX LIGATION DEPENDENT PROBE AMPLIFICATION AS A TOOL FOR DIAGNOSIS AND CARRIER DETECTION IN FAMILIES WITH A DYSTROPHINOPATHY." <i>Genet Couns</i>	Transversal	Texto completo no disponible
Park, Y., et al. (2008). "[Evaluation of multiplex PCR assay using dual priming oligonucleotide system for detection mutation in the Duchenne muscular dystrophy gene]." <i>Korean J Lab Med</i>	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Wu, Y., et al. (2009). "Gene diagnosis for nine Chinese patients with DMD/BMD by multiplex ligation-dependent probe amplification and prenatal diagnosis for one of them." <i>J Clin Lab Ana</i>	Transversal	Población menor a 30 pacientes
Wang, J., et al. (2016). "[Gene Mutation Spectrum Analysis of 170 Patients with Duchenne/Bayesian Muscular Dystrophy in Southwest of China]."	Transversal	Idioma diferente al inglés o español

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Zhao, W., et al. (2019). "[Genetic analysis and prenatal diagnosis of Duchenne or Becker muscular dystrophy]." Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Zhang, J., et al. (2019). "Genetic analysis of 62 Chinese families with Duchenne muscular dystrophy and strategies of prenatal diagnosis in a single center.	Transversal	Diferente ámbito (población)
Lee, B. L., et al. (2012). "Genetic analysis of dystrophin gene for affected male and female carriers with Duchenne/Becker muscular dystrophy in Korea.	Transversal	Población menor a 30 pacientes
Uwineza, A., et al. (2014). "Genetic diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy using multiplex ligation-dependent probe amplification in Rwandan patients." J Trop Pediatr	Transversal	Población menor a 30 pacientes
Alame, M., et al. (2016). "Implementation of a Reliable Next-Generation Sequencing Strategy for Molecular Diagnosis of Dystrophinopathies." J Mol Diagn	Transversal	Población menor a 30 pacientes
Gatta, V., et al. (2005). "Identification of deletions and duplications of the DMD gene in affected males and carrier females by multiple ligation probe amplification (MLPA)." Hum Gene	Transversal	Población menor a 30 pacientes
Aravind, S., et al. (2019). "Targeted sequencing of the DMD locus: A comprehensive diagnostic tool for all mutations." Indian J Med Res 150(3)	Transversal	Población menor a 30 pacientes
Okubo, M., et al. (2016). "Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations." J Hum Genet	Transversal	Diferente intervención
Wang, L., et al. (2019). "Genotypes and Phenotypes of DMD Small Mutations in Chinese Patients With Dystrophinopathies."	Transversal	Diferente ámbito (objetivo)
Identification of de novo mutations of Duchénnè/Becker muscular dystrophies in southern Spain."	Transversal	Diferente ámbito (población)

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Shen, B. C., et al. (2007). "[Identification of deletion/duplication mutations in DMD gene by multiple ligation probe amplification and denaturing high-performance liquid chromatography]."	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Li, H., et al. (2018). "[Mutation analysis and prenatal diagnosis for 50 pedigrees affected with Duchenne/Becker muscular dystrophy]."	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Wang, W. J., et al. (2013). "[Mutation analysis and prenatal diagnosis of families affected with Duchenne and Becker muscular dystrophy]."	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Zhu, H. Y., et al. (2009). "[Mutation analysis and prenatal diagnosis of sporadic DMD/BMD families]." Zhonghua Yi Xue Za Zhi	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Li, S., et al. (2016). "[Mutation analysis of 81 cases with Duchenne/Becker muscular dystrophy]." Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Bai, Y., et al. (2016). "[Mutation screening of 433 families with Duchenne/Becker muscular dystrophy]."	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Niu, H. H., et al. (2020). "[A predictive analysis of the association between clinical phenotypes and genotypes in children with Becker muscular dystrophy/Duchenne muscular dystroph]	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Feng, S. W., et al. (2013). "[Study on Duchenne muscular dystrophy gene mutation and prenatal diagnosis]."	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Xu, Y., et al. (2018). "A retrospective analysis of 237 Chinese families with Duchenne muscular dystrophy history and strategies of prenatal diagnosis."	Transversal	Diferente ámbito (población)
Gilberto, F., et al. (2014). "Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): genetic and clinical characterization."	Transversal	Población menor a 30 pacientes

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Hallwirth Pillay, K. D., et al. (2007). "Molecular deletion patterns in Duchenne and Becker muscular dystrophy patients from KwaZulu Natal.	Transversal	Diferente intervención
Luce, L. N., et al. (2014). "Molecular diagnosis of dystrophinopathies using a multi-technique analysis algorithm	Transversal	Población menor a 30 pacientes
Ansar, Z., et al. (2019). "MLPA Analyses Reveal a Spectrum of Dystrophin Gene Deletions/Duplications in Pakistani Patients Suspected of Having Duchenne/Becker Muscular Dystrophy: A Retrospective Study.	Transversal	Diferente ámbito (objetivo)
Bunyan, D. J., et al. (2007). "Simultaneous MLPA-based multiplex point mutation and deletion analysis of the dystrophin gene." Mol Biotechno	Transversal	Diferente ámbito (objetivo)
Chen, C., et al. (2014). "Screening of Duchenne muscular dystrophy (DMD) mutations and investigating its mutational mechanism in Chinese patients."	Transversal	Diferente ámbito (objetivo)
Dastur, R. S., et al. (2011). "Identification of deletions and duplications in the Duchenne muscular dystrophy gene and female carrier status in western India using combined methods of multiplex polymerase chain reaction and multiplex ligation-dependent probe amplification.	Transversal	Diferente ámbito (objetivo)
Janssen, B., et al. (2005). "MLPA analysis for the detection of deletions, duplications and complex rearrangements in the dystrophin gene: potential and pitfalls."	Transversal	Diferente ámbito (objetivo)
Murugan, S., et al. (2010). "Use of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene mutation analysis."	Transversal	Texto completo no disponible
Rani, A. Q., et al. (2013). "Mutation spectrum of dystrophin gene in malaysian patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy." J Neurogenet	Transversal	Diferente ámbito (objetivo)
Schwartz, M. and M. Dunø (2005). "Multiplex ligation-dependent probe amplification is superior for detecting deletions/duplications in Duchenne muscular dystrophy."	Transversal	Texto completo no disponible

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Suh, M. R., et al. (2017). "Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification in X-linked Recessive Muscular Dystrophy in Korean Subjects." Yonsei Med	Transversal	Diferente ámbito (población)
Thakur, N., et al. (2019). "The spectrum of deletions and duplications in the dystrophin (DMD) gene in a cohort of patients with Duchenne muscular dystrophy in Sri Lanka.	Transversal	Diferente ámbito (población)
huriot, F., et al. (2020). "Molecular diagnosis of muscular diseases in outpatient clinics: A Canadian perspective." Neurol Gene	Transversal	Diferente intervencion
Todorova, A., et al. (2008). "MLPA analysis/complete sequencing of the DMD gene in a group of Bulgarian Duchenne/Becker muscular dystrophy patients." Neuromuscul Disor	Transversal	Población menor a 30 pacientes
Toksoy, G., et al. (2019). "Mutation spectrum of 260 dystrophinopathy patients from Turkey and important highlights for genetic counseling	Transversal	Diferente ámbito (población)
Verma, P. K., et al. (2012). "Utility of MLPA in mutation analysis and carrier detection for Duchenne muscular dystrophy."	Transversal	Diferente ámbito (población)
Vieitez, I., et al. (2017). "Mutational spectrum of Duchenne muscular dystrophy in Spain: Study of 284 cases."	Transversal	Diferente intervencion
Xie, Z., et al. (2020). "Practical approach to the genetic diagnosis of unsolved dystrophinopathies: a stepwise strategy in the genomic era.	Transversal	Diferente intervencion (Stepwise)
De Lellis, L., et al. (2006). "Combined use of MLPA and nonfluorescent multiplex PCR analysis by high performance liquid chromatography for the detection of genomic rearrangements.	Transversal	Diferente ámbito (población)
Mohammed, F., et al. (2018). "Mutation spectrum analysis of Duchenne/ Becker muscular dystrophy in 68 families in Kuwait: The era of personalized medicine."	Transversal	Diferente intervencion

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Shariati, G., et al. (2020). "Deletion and duplication mutations spectrum in Duchenne muscular dystrophy in the southwest of Iran." <i>Meta Gen</i>	Transversal	Diferente ámbito (población)
Long, F., et al. (2011). "Clinical application of multiplex ligation-dependent probe amplification for the detection exonic copy number alterations in the Dystrophin gene."	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
Lin, Q. F., et al. (2011). "Detection of duplication mutation and carriers of Duchenne/Becker muscular dystrophy by multiplex ligation-dependent probe amplification quantitative." <i>Chinese Journal of Neurology</i>	Transversal	Idioma diferente al inglés o español
El Kadiri, Y., et al. (2020). "Molecular diagnosis of dystrophinopathies in Morocco and report of six novel mutations." <i>Clinica Chimica Acta</i>	Transversal	Diferente intervencion
Carsana, A., et al. (2010). "A 15-year molecular analysis of DMD/BMD: Genetic features in a large cohort."	Transversal	Diferente ámbito (población)
Lai, K. K. S., et al. (2006). "Detecting exon deletions and duplications of the DMD gene using Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)."	Transversal	Diferente ámbito (población)
Li, S. Y., et al. (2007). "Multiplex ligation-dependent probe amplification for rapid detection of deletions and duplications in the dystrophin gene"	Transversal	Diferente ámbito (objetivo)
Vasli N, Böhm J, Le Gras S, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neuromuscular diseases. <i>Acta Neuropathol</i> 2012;124:273–83	Transversal	Diferente intervencion
Muntoni F, Mateddu A, Cianchetti C, et al. Dystrophin analysis using a panel of anti-dystrophin antibodies in Duchenne and Becker muscular	Transversal	Diferente intervencion
Werneck LC, Scola RH, Maegawa GH, Werneck MC. Comparative analysis of PCR-deletion detection and immunohistochemistry in Brazilian Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. <i>Am J Med</i>	Transversal	Diferente intervencion

Excluidos por carecer de prueba estándar:

Autor	Año	Diseño
Zeng, F., et al	2008	Transversal
Manjunath, M., et al	2015	Cohorte
Kumar, S. H., et al	2020	Cohorte
Lalic et al	2005	Transversal
Lai, K. K., et al	2006	Transversal
Huamán-Dianderas, F. D., et al	2019	Cohorte
Wang et al	2011	Cohorte
Nouri et al	2014	Transversal
Zimowsky	2014	Cohorte
Kohli, S., et al	2010	Transversal
Zhao, H. H., et a	2018	Cohorte
Maksic	2020	Transversal
Sekar Deepha	2017	Transversal
Xing Ji	2014	Transversal
Leonela N. Luce	2016	Transversal
R Kerr	2013	Transversal
Xiaozhu Wang	2008	Transversal

Autor	Año	Diseño
Qawee	2013	Transversal
Hsiao-Lin Hwa	2007	Transversal
Juan Yang	2013	Transversal
Chen WJ, et al	2013	Cohorte
Kim MJ	2015	Cohorte
Schwartz, M	2004	Transversal
Tallapaka, K., et al	2019	Transversal

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidos** para la pregunta PICO N°1:

Autor	Año	Diseño
Wang DN, et al	2017	Cohorte
Guo, R., et al.	2015	Transversal
Zamani, G., et al	2020	Cohorte
Kiran Polavarapu	2019	Transversal
Wang D et al	2019	Transversal
Tomar S, et al	2019	Transversal
Kong et al	2019	Cohorte
Zhong et al	2016	Transversal

Garcia-Acero	2018	Transversal
Cho et al	2017	Cohorte

c. Pregunta 3

Búsqueda de estudios primarios

Estrategia de búsqueda

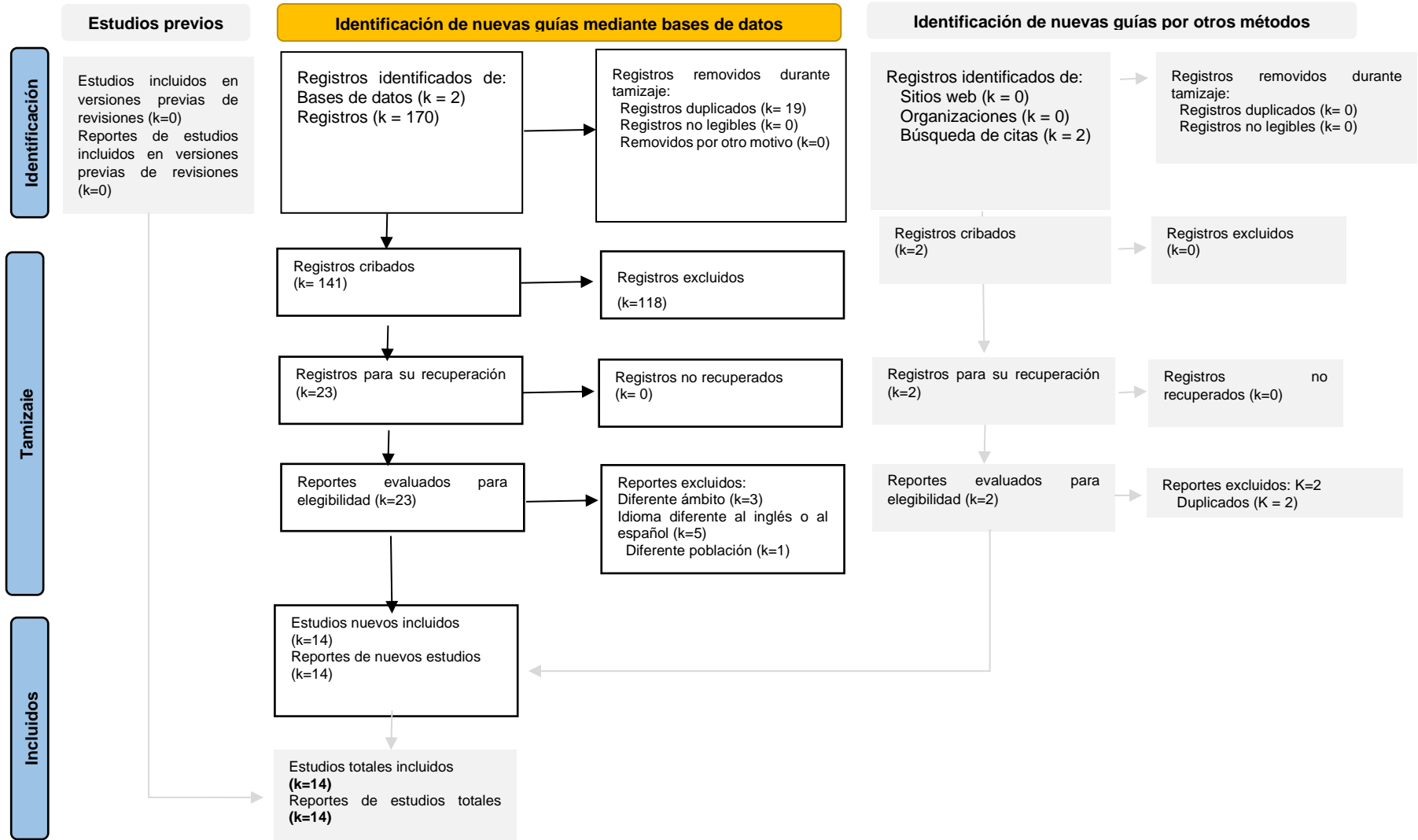
N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1	<p>P: Pacientes con sospecha de DMD</p> <p>I: Estudio molecular NGS</p> <p>O: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, likelihood ratio, tasa de detección</p>	PRIMARIO	01/01/2002 a 18/11/2020	<ul style="list-style-type: none"> • Pubmed: • Scopus: 	107/14

Base de datos: Medline	
Fecha de búsqueda: Octubre del 2020	
Filtros: Estudios primarios	
Descripción	Término
Población	"Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy,

	Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab] OR DMD[tiab]
Intervención	"high throughput nucleotide sequencing"[MeSH Terms] OR (("nucleotid"[All Fields] OR "nucleotides"[MeSH Terms] OR "nucleotides"[All Fields] OR "Nucleotide"[All Fields] OR "nucleotidic"[All Fields]) AND "sequencing high throughput"[Title/Abstract]) OR (("base sequence"[MeSH Terms] OR ("base"[All Fields] AND "sequence"[All Fields]) OR "base sequence"[All Fields] OR "sequence"[All Fields] OR "sequences"[All Fields] OR "sequence analysis"[MeSH Terms] OR ("sequence"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "sequence analysis"[All Fields] OR "Sequencing"[All Fields] OR "sequence s"[All Fields] OR "sequenceable"[All Fields] OR "sequenced"[All Fields] OR "sequenceing"[All Fields] OR "sequencer"[All Fields] OR "sequencers"[All Fields] OR "sequencies"[All Fields] OR "Sequencings"[All Fields]) AND "high throughput nucleotide"[Title/Abstract]) OR "next generation sequencing"[Title/Abstract] OR "next generation sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing next generation"[Title/Abstract] OR "ion torrent sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing ion torrent"[Title/Abstract] OR "ion proton sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing ion proton"[Title/Abstract] OR "deep sequencing"[Title/Abstract] OR ("Deep"[All Fields] AND "Sequencings"[Title/Abstract]) OR "sequencing deep"[Title/Abstract] OR "high throughput rna sequencing"[Title/Abstract] OR "high throughput rna sequencing"[Title/Abstract] OR ("RNA"[MeSH Terms] OR "RNA"[All Fields]) AND "sequencing high throughput"[Title/Abstract]) OR "sequencing high throughput rna"[Title/Abstract] OR "massively parallel sequencing"[Title/Abstract] OR "massively parallel sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing massively parallel"[Title/Abstract] OR "Pyrosequencing"[Title/Abstract] OR "illumina sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing illumina"[Title/Abstract] OR "high throughput dna sequencing"[Title/Abstract] OR "high throughput dna sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing high throughput dna"[Title/Abstract] OR ("Secuenciacion"[All Fields] AND ("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "drug effects"[All Fields] OR "de"[All Fields]) AND "Nucleotidos"[All Fields] AND ("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "drug effects"[All Fields] OR "de"[All Fields])) AND "alto rendimiento"[Title/Abstract]) OR "Pirosecuenciacion"[Title/Abstract] OR ("Secuenciacion"[All Fields] AND "ion proton"[Title/Abstract]) OR (("Secuenciacion"[All Fields] AND ("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "drug effects"[All Fields] OR "de"[All Fields]) AND "Alto"[All Fields] AND "Rendimiento"[All Fields] AND ("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "drug effects"[All Fields] OR "de"[All

	Fields])) AND "Nucleotidos"[Title/Abstract]) OR (("Secuenciacion"[All Fields] AND ("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "drug effects"[All Fields] OR "de"[All Fields])) AND "Illumina"[Title/Abstract]) OR (("Secuenciacion"[All Fields] AND ("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "drug effects"[All Fields] OR "de"[All Fields])) AND "ion torrent"[Title/Abstract]) OR (("Secuenciacion"[All Fields] AND ("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "drug effects"[All Fields] OR "de"[All Fields]) AND "Nucleotidos"[All Fields] AND "Gran"[All Fields]) AND "Escala"[Title/Abstract]) OR (("Secuenciacion"[All Fields] AND ("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "drug effects"[All Fields] OR "de"[All Fields]) AND "Nucleotidos"[All Fields] AND ("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "drug effects"[All Fields] OR "de"[All Fields]) AND "Alta"[All Fields]) AND "Productividad"[Title/Abstract]) OR (("Secuenciacion"[All Fields] AND ("drug effects"[MeSH Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "effects"[All Fields]) OR "drug effects"[All Fields] OR "de"[All Fields])) AND "nueva generacion"[Title/Abstract]) OR "ngs"[Title/Abstract]
TERMINO FINAL	(#1 AND #2)
Base de datos: SCOPUS	
Fecha de búsqueda: Noviembre del 2020	
Filtros: Estudios primarios	
Descripción	Término
Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd)
Intervención	TITLE-ABS-KEY (high AND throughput AND nucleotide AND sequencing) OR TITLE-ABS-KEY (massively AND parallel AND sequencing) AND TITLE-ABS-KEY (next AND generation AND sequencing)
TERMINO FINAL	#1 AND #2

Flujograma PRISMA



Estudios de incluidos y excluidos

Estudios	Razón por la cual se excluyo
Dai, Y., et al. (2015). "A comprehensive genetic diagnosis of Chinese muscular dystrophy and congenital myopathy patients by targeted next-generation sequencing." <i>Neuromuscul Disord</i> 25(8): 617-624.	Diferente ámbito
Lim, B. C., et al. (2011). "Genetic diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing technology: comprehensive mutational search in a single platform." <i>J Med Genet</i> 48(11): 731-736.	Diferente ámbito
Wang, L., et al. (2019). "Genotypes and Phenotypes of DMD Small Mutations in Chinese Patients With Dystrophinopathies." <i>Front Genet</i> 10: 114.	Diferente ámbito
Bai, Y., et al. (2016). "[Mutation screening of 433 families with Duchenne/Becker muscular dystrophy]." <i>Zhonghua Yi Xue Za Zhi</i> 96(16): 1261-1269.	Idioma diferente al inglés o español
Li, S., et al. (2016). "[Mutation analysis of 81 cases with Duchenne/Becker muscular dystrophy]." <i>Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi</i> 33(6): 762-767.	Idioma diferente al inglés o español
Liu, M. J., et al. (2012). "[Application of next-generation sequencing technology for genetic diagnosis of Duchenne muscular dystrophy]." <i>Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi</i> 29(3): 249-254.	Idioma diferente al inglés o español
Niu, H. H., et al. (2020). "[A predictive analysis of the association between clinical phenotypes and genotypes in children with Becker muscular dystrophy/Duchenne muscular dystrophy]." <i>Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi</i> 22(6): 602-607.	Idioma diferente al inglés o español
Tian, P. C., et al. (2019). "[Application of next-generation sequencing in the molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy]." <i>Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi</i> 21(3): 244-248.	Idioma diferente al inglés o español
Zhang, J., et al. (2019). "Genetic analysis of 62 Chinese families with Duchenne muscular dystrophy and strategies of prenatal diagnosis in a single center." <i>BMC Med Genet</i> 20(1): 180.	Diferente población

Listado de citas evaluadas a texto completo e **incluidos** para la pregunta PICO N°3:

Autor	Año	Diseño
Alcantara-Ortigoza MA	2019	Transversal
de Almeida PAD	2017	Transversal
Kong X	2019	Cohorte
Kumar SH	2020	Transversal
Okubo M	2016	Transversal
Polavarapu K	2019	Transversal
Singh B	2017	Transversal
Tallapaka K	2019	Transversal
Wang D	2019	Transversal
Wei X	2014	Transversal
Yamputchong P	2020	Cohorte
Yang Y	2019	Cohorte
Zamani G	2020	Transversal
Zhong J	2016	Transversal

d. Pregunta 4

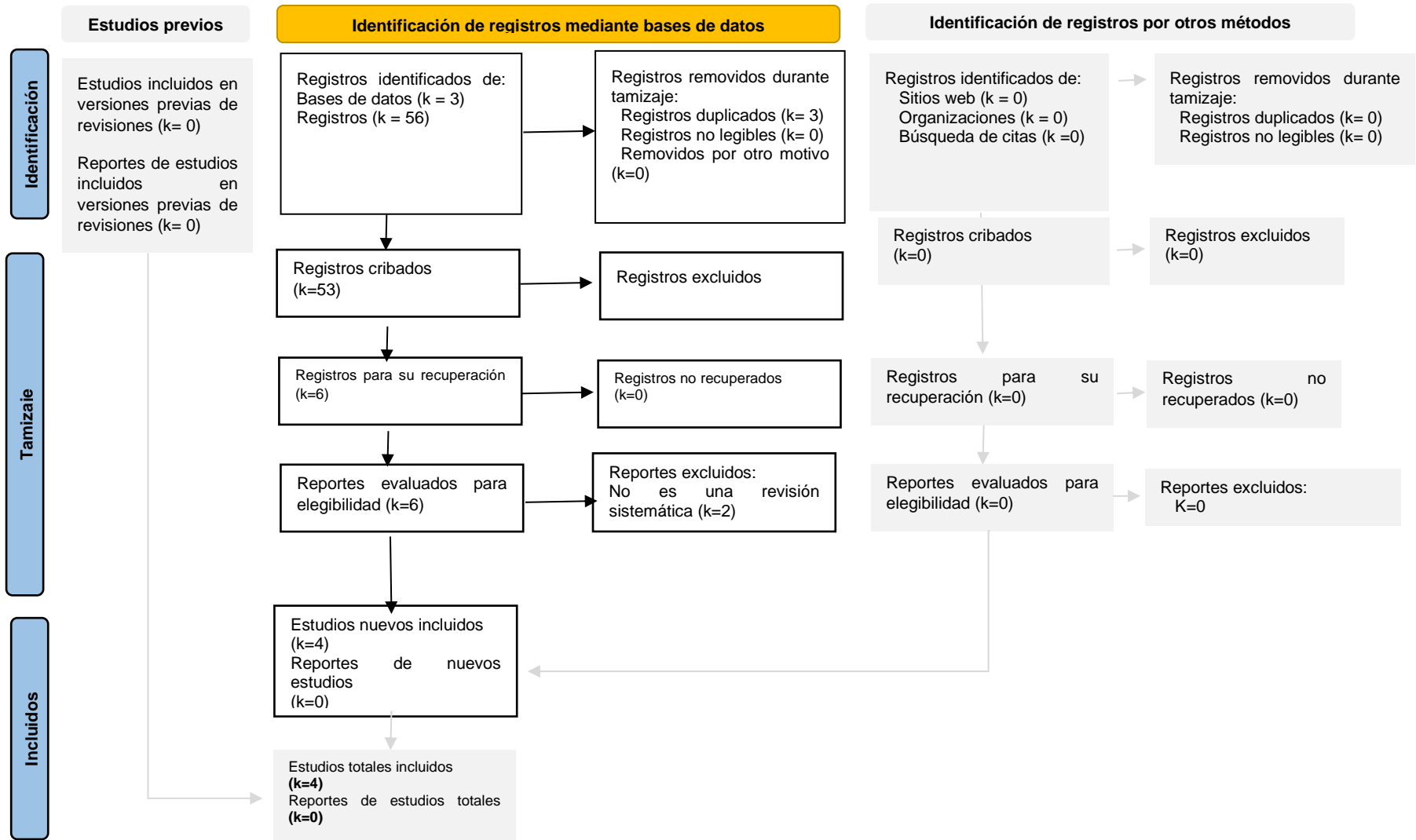
Búsqueda de revisiones

Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: noviembre del 2020		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	"Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab] OR DMD[tiab]
#2	Intervención	Glucocorticoids[Mesh] OR Glucocorticoid*[tiab] OR Glucocorticoid Effect*[tiab] OR Effect*, Glucocorticoid[tiab] OR Prednisone[Mesh] OR Prednisone[tiab] OR deflazacort[Supplementary Concept] OR deflazacort[tiab]
#3	Filtro	(systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic cochrane review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR Meta-Analysis [Publication Type] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) NOT comment[pt] NOT (protocol[tiab] OR protocols[ti]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]
#4	TERMINO FINAL	((#1 AND #2) AND #3)
Base de datos: COCHRANE-CENTRAL		
Fecha de búsqueda: noviembre del 2020		

Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	("Muscular Dystrophy, Duchenne").ab.kw.sh.ti OR ("Duchenne").ab.kw.ti
#2	Intervención	("Glucocorticoids").ab.kw.sh.ti OR ("Prednisone").ab.kw.ti OR ("deflazacort").ab.kw.ti
#3	Filtro	Cochrane reviews
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: scopus del 2020		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd)
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY ("Glucocorticoids" OR Prednisone OR deflazacort)
#3	Filtro	TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR "meta-analysis")
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3

Flujograma PRISMA



Estudios de incluidos y excluidos

Estudios excluidos	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Machfoed MH, Besin V, Basuki M, Lasmono SF. Duchenne muscular dystrophy: Overview and future challenges. <i>Aktualnosci Neurologiczne</i> . 2017;17(3):144-9.	RS	Es una revisión narrativa
Araujo Alexandra P. Q. C., Carvalho Alzira A. S. de, Cavalcanti Eduardo B. U., Saute Jonas Alex M., Carvalho Elmano, França Junior Marcondes C. et al . Brazilian consensus on Duchenne muscular dystrophy. Part 1: diagnosis, steroid therapy and perspectives. <i>Arq. Neuro-Psiquiatr</i> . 2017; 75(8): 104-113.	RS	Búsqueda sistemática, pero con recomendaciones basadas en consenso y no usa GRADE

Estudios incluidos	Diseño
Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2016;2016(5).	RS
Foluso Agboola, Grace A. Lin, Noemi Fluetsch, Surrey M. Walton, David M. Rind, and Steven D. Pearson. The Effectiveness and Value of Deflazacort and Exon-Skipping Therapies for the Management of Duchenne Muscular Dystrophy A Summary from the Institute for Clinical and Economic Review's New England Comparative Effectiveness Public Advisory Council. <i>Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy</i> . 2020;26:4, 361-366	RS
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. <i>Muscle and Nerve</i> . 2020;61(1):26-35.	Meta-análisis
Gloss D, Moxley RT, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy - Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. <i>Neurology</i> . 2016;86(5):465-72	RS con BS mayor de 5 años pero se incluyó por decisión de expertos

e. Pregunta 5

Búsqueda de revisiones

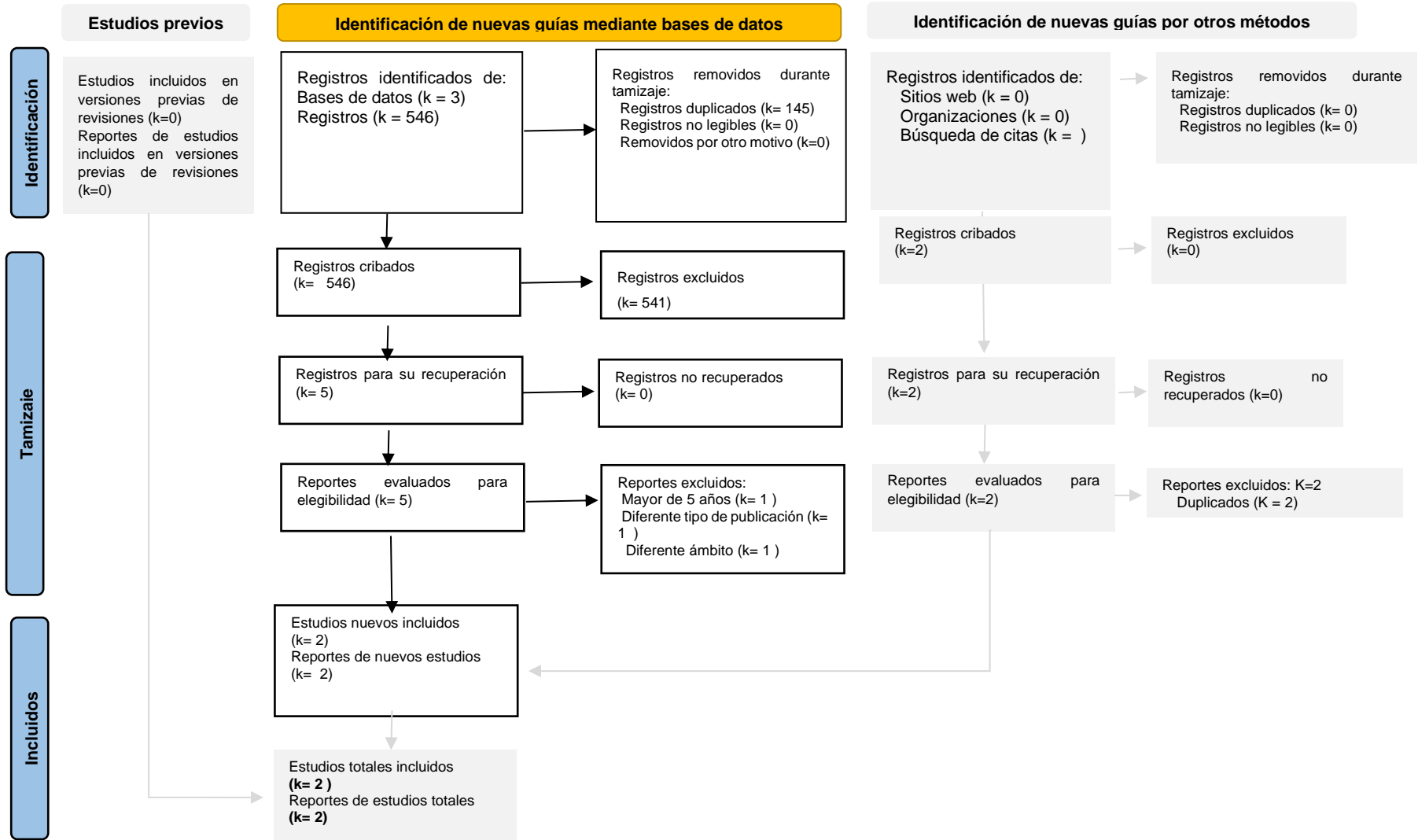
Estrategia de búsqueda

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1	P: Pacientes con diagnóstico de DMD I: Ataluren O: Seguridad y eficacia	PRIMARIO , RS	01/01/2002 a 19/01/2021	<ul style="list-style-type: none"> • Pubmed: 190 • Scopus: 306 • Central: 57 	5/1

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Enero del 2021		
Filtros: -		
	Descripción	Término
#1	Población	("Muscular Dystrophy, Duchenne"[MeSH Terms] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab])
#2	Intervención	("ataluren" [Supplementary Concept] OR "ataluren"[Tiab] OR "eteplirsen" [Supplementary Concept] OR "eteplirsen" [Tiab] OR "golodirsen" [Supplementary Concept] OR "golodirsen" [tiab] OR "vitolarsen"[Tiab])
#3	TERMINO FINAL	(#1 AND #2)
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: Enero del 2021		

Filtros: LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd)
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY (ataluren OR eteplirsen OR golodirsen OR vitolarsen)
#3	TERMINO FINAL	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd) AND TITLE-ABS-KEY (ataluren OR eteplirsen OR golodirsen OR vitolarsen) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Enero del 2021		
Filtros: -		
	Descripción	Término
#1	Población	("Duchenne muscular dystrophy") OR ("Duchenne's disease"):ti,ab,kw AND (DMD):ti,ab,kw
#2	Intervención	(ataluren) OR (eteplirsen):ti,ab,kw AND (golodirsen):ti,ab,kw AND (vitolarsen):ti,ab,kw
#3	TERMINO FINAL	#1 AND #2

Flujograma PRISMA



Estudios de incluidos y excluidos

Estudios excluidos	Razón por la cual se excluyo
Assessment of Treatment Effect With Multiple Outcomes in 2 Clinical Trials of Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. Daniel Li, 2019	Diferente publicación
Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. NICE, 2016	Mayor de 5 años
Restorative treatments of dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review. Pascual-Moreno, 2020	Diferente ambito

Estudios incluidos	Año	Diseño
Campbell et al	2020	Revisión sistemática y meta análisis
Mercuri et al	2020	Estudio observacional secundario

f. Pregunta 6

Búsqueda de revisiones
Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Enero del 2021		
Filtros: Revisión sistemática/meta-análisis		
	Descripción	Término
#1	Población	("Muscular Dystrophy, Duchenne"[MeSH Terms] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab])
#2	Intervención	("ataluren" [Supplementary Concept] OR "ataluren"[Tiab] OR "eteplirsén" [Supplementary Concept] OR "eteplirsén" [Tiab] OR "golodirsén" [Supplementary Concept] OR "golodirsén" [tiab] OR "vitolarсэн" [Tiab])
#3	TERMINO FINAL	(#1 AND #2)
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: Enero del 2021		
Filtros: LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish")) , Revisión sistemática/metanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd)
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY (ataluren OR eteplirsén OR golodirsén OR vitolarсэн)
#3	TERMINO FINAL	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd) AND TITLE-ABS-KEY (ataluren OR eteplirsén OR golodirsén OR vitolarсэн) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Enero del 2021		

Filtros: Revisión sistemática/metanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	("Duchenne muscular dystrophy") OR ("Duchenne's disease"):ti,ab,kw AND (DMD):ti,ab,kw
#2	Intervención	(ataluren) OR (eteplirsen):ti,ab,kw AND (golodirsen):ti,ab,kw AND (vitolarsen):ti,ab,kw
#3	TERMINO FINAL	#1 AND #2

Búsqueda de estudios primarios

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Enero del 2021		
Filtros: -		
	Descripción	Término
#1	Población	("Muscular Dystrophy, Duchenne"[MeSH Terms] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab])
#2	Intervención	("ataluren" [Supplementary Concept] OR "ataluren"[Tiab] OR "eteplirsen" [Supplementary Concept] OR "eteplirsen" [Tiab] OR "golodirsen" [Supplementary Concept] OR "golodirsen" [tiab] OR "vitolarsen"[Tiab])
#3	TERMINO FINAL	(#1 AND #2)
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: Enero del 2021		
Filtros: LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar") AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd)

#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY (ataluren OR eteplirsen OR golodirsen OR vitolarsen)
#3	TERMINO FINAL	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd) AND TITLE-ABS-KEY (ataluren OR eteplirsen OR golodirsen OR vitolarsen) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "re") OR LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Enero del 2021		
Filtros: -		
	Descripción	Término
#1	Población	("Duchenne muscular dystrophy") OR ("Duchenne's disease"):ti,ab,kw AND (DMD):ti,ab,kw
#2	Intervención	(ataluren) OR (eteplirsen):ti,ab,kw AND (golodirsen):ti,ab,kw AND (vitolarsen):ti,ab,kw
#3	TERMINO FINAL	#1 AND #2

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1	P: Pacientes con diagnóstico de DMD I: Eteplirsen O: eficacia y seguridad	PRIMARIO, RS	01/01/2002 a 19/01/2021	<ul style="list-style-type: none"> • Pubmed: 190 • Scopus: 306 • Central: 57 	60/5

Flujograma PRISMA

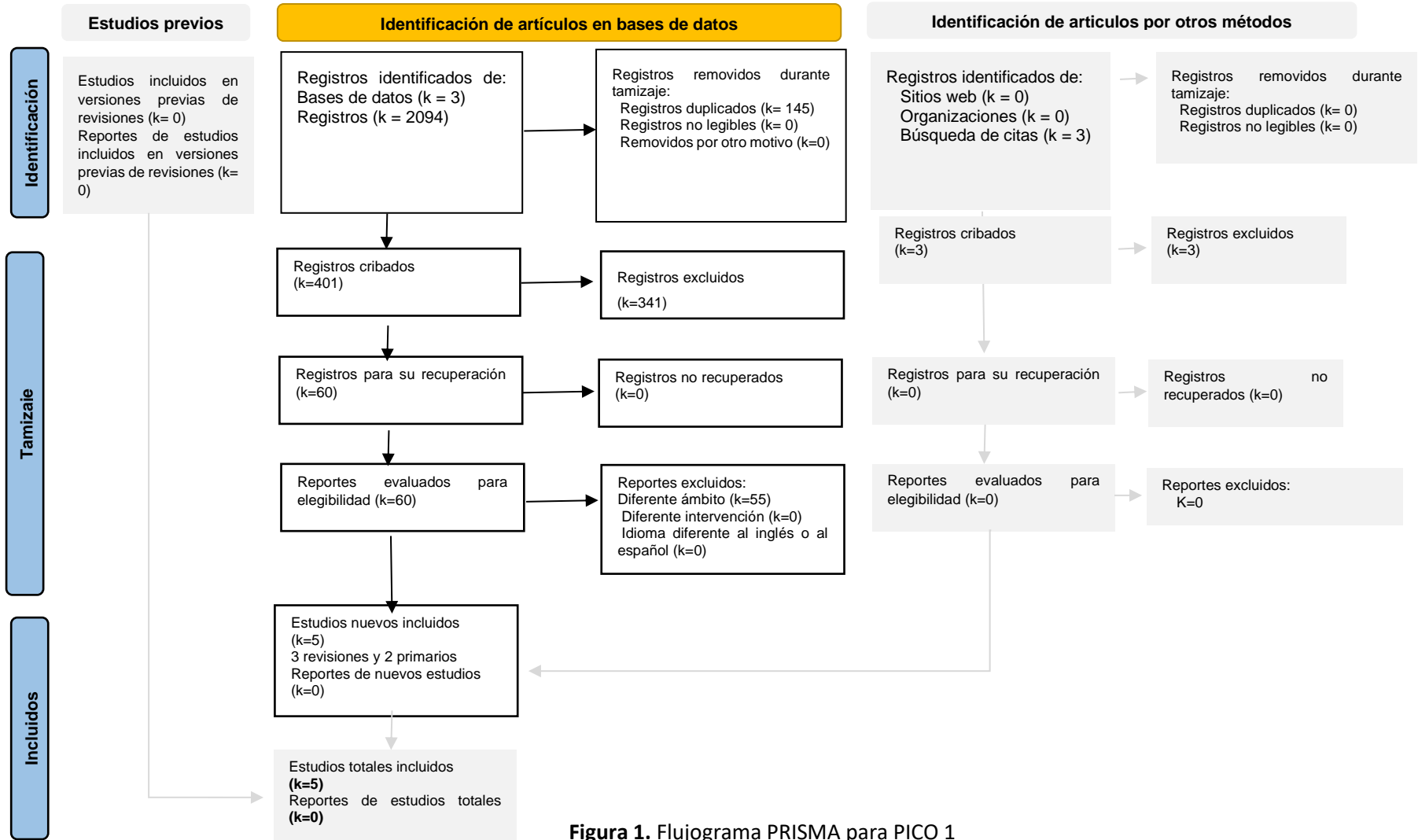


Figura 1. Flujograma PRISMA para PICO 1

Estudios de incluidos y excluidos

Estudios excluidos	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Li D et al. (2020). " Assessment of Treatment Effect With Multiple Outcomes in 2 Clinical Trials of Patients With Duchenne Muscular Dystrophy"	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Goemans, N et al. (2016). "ACT DMD (Ataluren Confirmatory Trial in Duchenne Muscular Dystrophy): effect of Ataluren on timed function tests (TFT) in nonsense mutation (nm) DMD."	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Goemans, N et al. (2016). " ACT DMD: effect of ataluren on timed function tests (TFTs) in nonsense mutation duchenne muscular dystrophy"	RCT	Diferente ámbito (Otra droga) y duplicado
(2010). " A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) in Nonambulatory Patients with Nonsense–Mutation-Mediated Duchenne/Becker Muscular Dystrophy - Study of Ataluren in Nonambulatory Patients with DMD/BMD".	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
McDonald, C et al. (2015). " Are effects of Translarna (Ataluren) on muscle strength more discernible in younger patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD)?"	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
McDonald, C et al. (2016). "Ataluren: an overview of clinical trial results in nonsense mutation duchenne muscular dystrophy"	Review	Diferente ámbito (Otra droga)
Vilchez, J et al. (2016). "Ataluren: an overview of clinical trial results in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy"	Review	Diferente ámbito (Otra droga) y duplicado
Schara, U et. al. (2016). " Ataluren: clinical trial results in nonsense mutation duchenne muscular dystrophy (nmDMD)."	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Quinlivan, R et al. (2016). "Ataluren confirmatory trial in dmd: effect of ataluren on activities of daily living in nonsense mutation duchenne muscular dystrophy".	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
McDonald, CM et al. (2017). "Ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy (ACT DMD): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial"	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Kong R et al. (2019). " Ataluren Pharmacokinetics in Healthy Japanese and Caucasian Subjects."	Transversal	Diferente ámbito (Otra droga)
Bushby K et al. (2014). " Ataluren treatment of patients with nonsense mutation dystrophinopathy.."	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Muntoni F et al. (2019). " Ataluren use in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: patient demographics and characteristics from the STRIDE Registry."	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Reha, A et al. (2015). " Chronic administration of translarna (ataluren) is generally well tolerated in patients with duchenne muscular dystrophy"	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Reha, A et. al. (2014) "Design of a confirmatory phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy"	Protocol	Diferente ámbito (Tipo de publicación)
Barth, J et. al. (2014) "Design of a confirmatory phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy"	Protocol	Diferente ámbito (tipo de publicación)

Estudios excluidos	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Trifillis, P et. al. (2018) "Design of a phase 3 trial to evaluate the long-term efficacy and safety of ataluren in patients with nonsense mutation duchenne muscular dystrophy"	Protocol	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Reha, A et. al. (2014)" Development of a confirmatory phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy"	Transversal	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Mercuri, E et. al. (2017) Early diagnosis and treatment – The use of ataluren in the effective management of duchenne muscular dystrophy	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Garralda ME et. al. (2013) "Emotional impact of genetic trials in progressive paediatric disorders: a dose-ranging exon-skipping trial in Duchenne muscular dystrophy"	Observational	Diferente ámbito (Outcome)
Manuel, L.T.J (2017) Eteplirsén for duchenne muscular dystrophy	Review	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Irwin AN et. al. (2017) Eteplirsén for the Treatment of Duchenne Muscular Dystrophy: Quality of Evidence Concerns-an Alternative Viewpoint.	Letter to the editor	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Haddley, K et. al. (2013) "Eteplirsén: Inhibitor of dystrophin expression treatment of Duchenne muscular dystrophy"	Review	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Cirak S (2011) Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study	Case report	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Peay, H.L et. al. (2014) Expectations and experiences of investigators and parents involved in a clinical trial for Duchenne/Becker muscular dystrophy	Transversal	Diferente ámbito (Objetivo)
Bernert G (2020) Expert recommendation: treatment of nonambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy	Commentary	Diferente ámbito (tipo de publicación)
(2014) Extension study of ataluren in patients with nonsense mutation Duchenne and Becker muscular dystrophy	Transversal	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Landfeldt E (2020) Improvements in health status and utility associated with ataluren for the treatment of nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy	Transversal	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Frank DE (2020) Increased dystrophin production with golodirsén in patients with Duchenne muscular dystrophy.	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
(2017) Long-Term Outcomes of Ataluren in Duchenne Muscular Dystrophy	Cohort	Diferente ámbito (Otra droga)

Estudios excluidos	Diseño	Razón por la cual se excluyo
McDonald, CM (2016) Lung function in ataluren-Treated, non-Ambulatory patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy from a long-Term extension trial versus untreated patients from a natural history study	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Butterfield, RJ (2016) Meta-Analyses of ataluren in patients with Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy (NMDMD)	Meta-analysis	Diferente ámbito (Otra droga)
Campbell C (2020) Meta-analyses of ataluren randomized controlled trials in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy.	Meta-analysis	Diferente ámbito (Otra droga)
Ebrahimi-Fakhari D (2018) Off-Label Use of Ataluren in Four Non-ambulatory Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy: Effects on Cardiac and Pulmonary Function and Muscle Strength.	Case series	Diferente ámbito (Otra droga)
Ruggiero L (2018) One-year follow up of three Italian patients with Duchenne muscular dystrophy treated with ataluren: is earlier better?	Cohort	Diferente ámbito (Otra droga)
Finkel RS (2013) Phase 2a study of ataluren-mediated dystrophin production in patients with nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy.	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
McDonald, C (2014) Phase 2b study of ataluren in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy: results across disease spectrum based on %-predicted 6MWD categories	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Elfring, G (2014) Phase 2b study of ataluren (PTC124®) in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy- results of a clinical efficacy robustness analysis	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
McDonald, CM (2013) Phase 2b, dose-ranging study of ataluren (PTC124) in nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy - results of a post hoc analysis of change in %-predicted 6-min walk distance	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
(2013) Phase 3 Study of Ataluren in Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
(2013) Phase 3 Study of Ataluren in Patients With Nonsense Mutation Duchenne Muscular Dystrophy	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
McDonald, C (2019) Preservation of function over time as measured by north star ambulatory assessment in ambulatory boys with nonsense mutation muscular dystrophy treated with ataluren	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Muntoni, F (2018) Results of north star ambulatory assessments in the act DMD trial in in patients with NMDMD	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Shah, N (2017) Results of north star ambulatory assessments in the phase 3 ataluren confirmatory trial in patients with nonsense mutation duchenne muscular dystrophy	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)

Estudios excluidos	Diseño	Razón por la cual se excluyo
Mercuri E (2020) Safety and effectiveness of ataluren: comparison of results from the STRIDE Registry and CINRG DMD Natural History Study.	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Campbell, C (2016) Safety and tolerability of ataluren in a phase 3 study of patients with nonsense mutation duchenne muscular dystrophy	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
McDonald, CM (2013) The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
Scaglioni D (2021) The administration of antisense oligonucleotide golodirsen reduces pathological regeneration in patients with Duchenne muscular dystrophy.	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
McDonald, C (2014) Timed function tests and other physical function outcomes in Ataluren-treated patients with nonsense mutation Duchenne Muscular Dystrophy (nmDMD)	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)
McDonald, CM (2018) Use of a ≥ 5 -second threshold in baseline time to stand from supine to predict disease progression in Duchenne muscular dystrophy	RCT	Diferente ámbito (Otra droga)

Estudios incluidos	Año	Tipo de estudio
Shimizu-Motohashi et.al Exon skipping for Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and metanalysis	2018	Systematic Review
Pascual-Morena et.al Restorative treatments of dystrophin expression in Duchenne muscular dystrophy: A systematic review	2020	Systematic Review
Randeree et. al Eteplirsen for paediatric patients with Duchenne muscular dystrophy: A pooled-analysis	2017	Pooled-analysis
Khana et. al Eteplirsen Treatment Attenuates Respiratory Decline in Ambulatory and Non-Ambulatory Patients with Duchenne Muscular Dystrophy	2019	Pooled analysis of RCT
Alfano et. al. Long-term treatment with Eteplirsen in nonambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy	2019	Pooled analysis of RCT

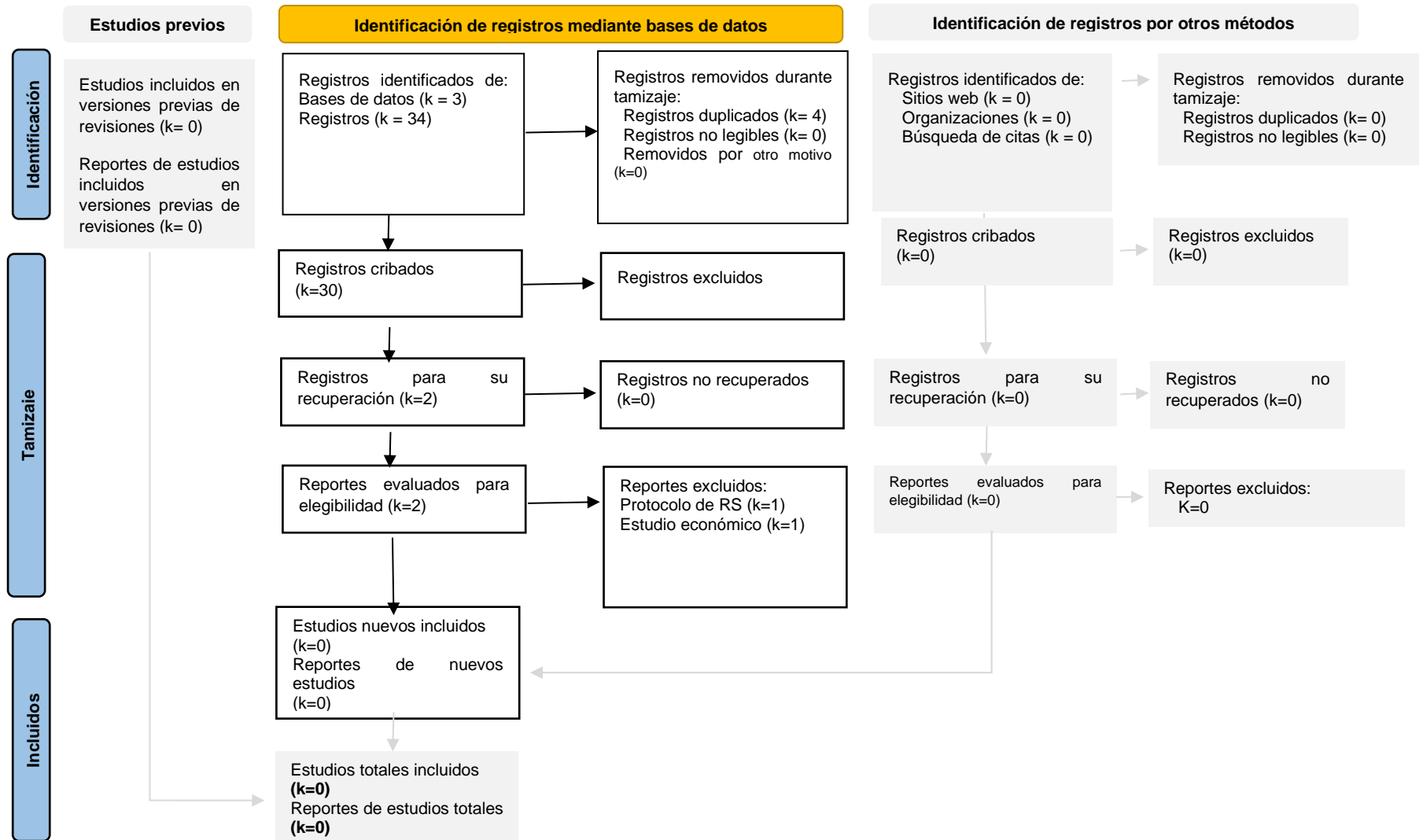
g. Pregunta 7

**Búsqueda de revisiones
Estrategia de búsqueda**

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: 01/01/2015 hasta 27/01/2021		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	"Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab] OR DMD[tiab]
#2	Intervención	("golodirsen"[Supplementary Concept] OR "SRP-4053"[All Fields] OR "Exon 53 PMO" [All Fields] OR Vyondys 53[All Fields])
#3	Filtro	(Systematic Review [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic cochrane review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR review[tiab] OR Meta-Analysis [Publication Type] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) NOT comment[pt] NOT (protocol[tiab] OR protocols[ti]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]
#4	TERMINO FINAL	((#1 AND #2) AND #3)
Base de datos: COCHRANE-CENTRAL		
Fecha de búsqueda: enero del 2021		

Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	("Muscular Dystrophy, Duchenne").ab.kw.sh.ti OR ("Duchenne").ab.kw.ti OR ("muscular dystrophy becker").ab.kw.ti
#2	Intervención	("golodirsén").ab.kw.sh.ti OR ("SRP-4053").ab.kw.ti OR ("Exon 53 PMO").ab.kw.ti OR ("Vyondys 53").ab.kw.ti
#3	Filtro	Cochrane reviews
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: enero del 2021		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd OR "muscular dystrophy becker")
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY ("golodirsén" OR "SRP-4053" OR "Exon 53 PMO" OR Vyondys 53)
#3	Filtro	TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR "meta-analysis" OR review)
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3

Flujograma PRISMA



Estudios de incluidos y excluidos

Estudio	Razón por la cual se excluyó
Morena CP, Martínez-Vizcaino V, Álvarez-Bueno C, Rodríguez RF, López EJ, Torres-Costoso AI, et al. Effectiveness of pharmacological treatments in Duchenne muscular dystrophy: A protocol for a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019;9(9).	Es un protocolo de RS
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. J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(4):361–6	Es un estudio económico

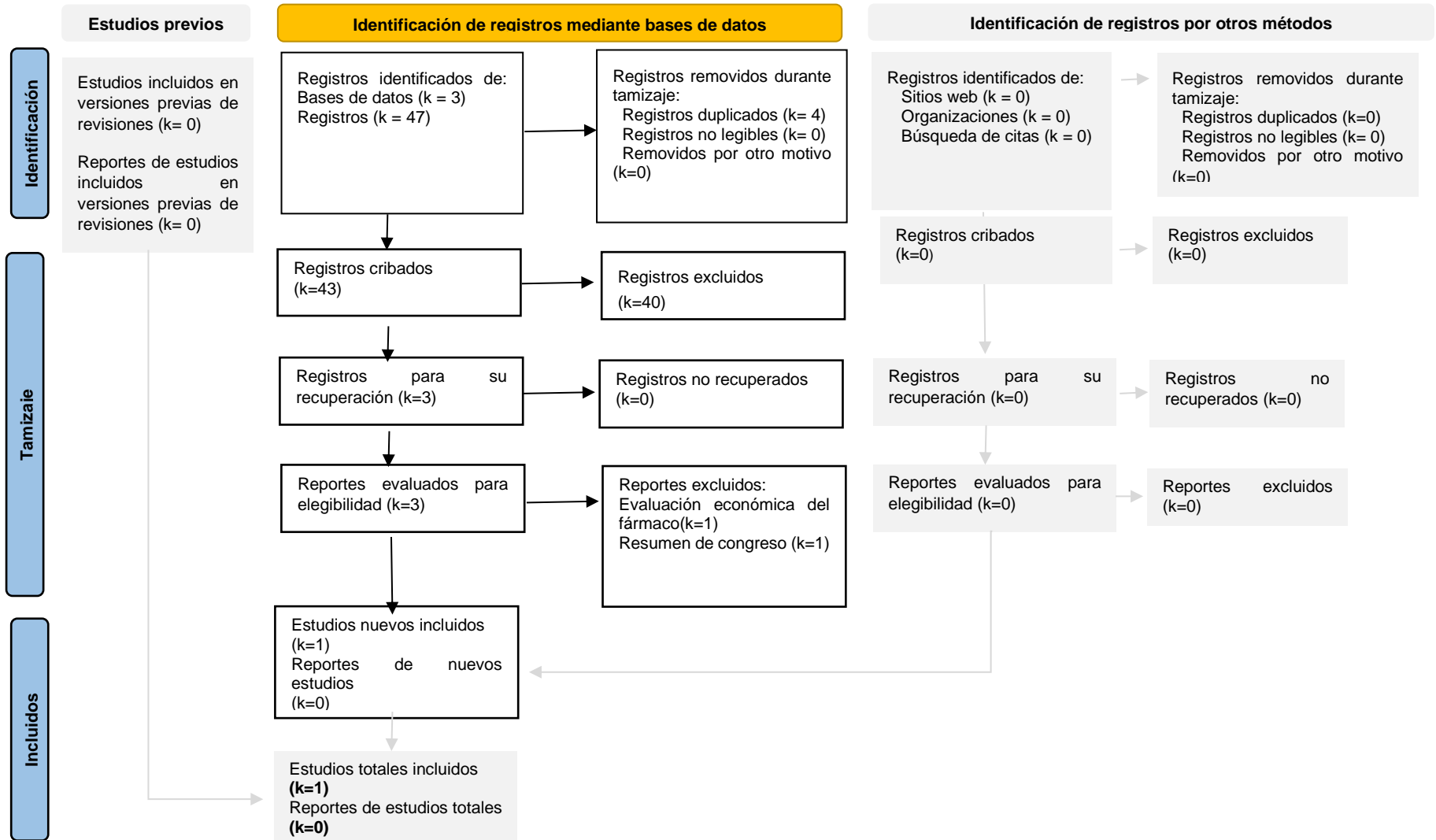
Búsqueda de estudios primarios

Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta 27/01/2021		
Filtros: Ensayos clínicos		
	Descripción	Término
#1	Población	"Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab] OR DMD[tiab]
#2	Intervención	("golodirsen"[Supplementary Concept] OR "SRP-4053"[All Fields] OR "Exon 53 PMO" [All Fields] OR Vyondys 53[All Fields])

#3	Filtro	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
#4	TERMINO FINAL	((#1 AND #2) AND #3)
Base de datos: COCHRANE-CENTRAL		
Fecha de búsqueda: enero del 2021		
Filtros: Ensayos clínicos		
	Descripción	Término
#1	Población	("Muscular Dystrophy, Duchenne").ab.kw.sh.ti OR ("Duchenne").ab.kw.ti OR ("muscular dystrophy becker").ab.kw.ti
#2	Intervención	("golodirsén").ab.kw.sh.ti OR ("SRP-4053").ab.kw.ti OR ("Exon 53 PMO").ab.kw.ti OR ("Vyondys 53").ab.kw.ti
#3	Filtro	Cochrane trials
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: enero del 2021		
Filtros: Ensayos clínicos		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd OR "muscular dystrophy becker")
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY ("golodirsén" OR "SRP-4053" OR "Exon 53 PMO" OR "Vyondys 53")
#3	Filtro	TITLE-ABS-KEY ("clinical trials")
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3

Flujograma PRISMA



Estudios de incluidos y excluidos

Estudio excluidos	Razón por la cual se excluyó
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. J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(4):361–6.	Evaluación económica
Muntoni F, Servais L, Straub V, Guglieri M, Dugar A, Whalen-Kielback M, et al. DMD – THERAPY: P.283 Long-term safety and efficacy of golodirsén in male patients with Duchenne muscular dystrophy amenable to Exon 53 skipping. Neuromuscul Disord. 2020 Oct 1;30:S129.	Resumen de congreso

Estudio incluido	Diseño	Tamaño de muestra	Desenlaces evaluados	Comentarios
Frank DE, Schnell FJ, Akana C, El-Husayni SH, Desjardins CA, Morgan J, et al. Increased dystrophin production with golodirsén in patients with Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2020;94(21):e2270–82.	Estudio clínico exploratorio fase I/II	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 exón 53, porcentaje de fibras musculares positivas, porcentaje de distrofina normal.	Resultados publicados hasta la semana 48 de seguimiento

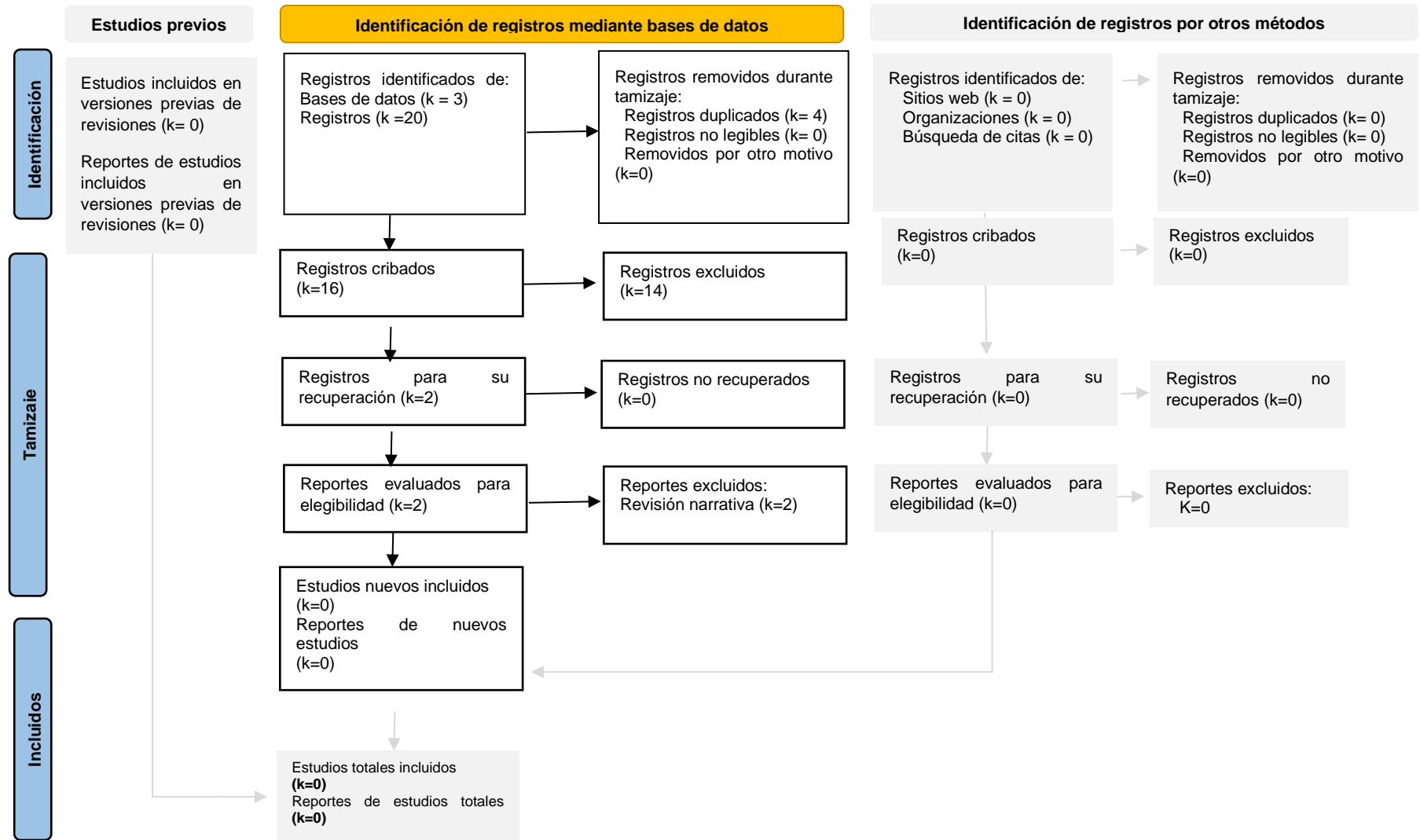
h. Pregunta 8

Búsqueda de revisiones Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: 01/01/2015 hasta 25/01/2021		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	"Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab] OR DMD[tiab]
#2	Intervención	"viltolarsen"[Supplementary Concept] OR "viltolarsen"[All Fields] OR "NS-065/NCNP-01"[All Fields] OR "NS 065"[All Fields] OR "NCNP"[All Fields] OR VILTEPSO[All Fields] OR "Exon 53 skipping antisense oligonucleotide"[All Fields]
#3	Filtro	(Systematic Review [Publication Type] OR systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic cochrane review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR review[tiab] OR Meta-Analysis [Publication Type] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh]) NOT comment[pt] NOT (protocol[tiab] OR protocols[ti]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]
#4	TERMINO FINAL	((#1 AND #2) AND #3)
Base de datos: COCHRANE-CENTRAL		

Fecha de búsqueda: enero del 2021		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	("Muscular Dystrophy, Duchenne").ab.kw.sh.ti OR ("Duchenne").ab.kw.ti OR ("muscular dystrophy becker").ab.kw.ti
#2	Intervención	("viltolarsen").ab.kw.sh.ti OR ("NS-065/NCNP-01").ab.kw.sh.ti OR ("NS 065").ab.kw.sh.ti OR ("NCNP-01").ab.kw.sh.ti OR ("VILTEPSO").ab.kw.sh.ti
#3	Filtro	Cochrane reviews
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: enero del 2021		
Filtros: Revisiones sistemáticas/Metaanálisis		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd OR "muscular dystrophy becker")
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY ("viltolarsen" OR "NS-065/NCNP-01" OR "NS 065" OR "NCNP-01" OR "VILTEPSO")
#3	Filtro	TITLE-ABS-KEY ("systematic review" OR "meta-analysis" OR review)
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3

Flujograma PRISMA



Estudios incluidos y excluidos

Estudios excluidos	Razón por la cual se excluyó
Grages SM, Bell M, Berlau DJ. New and emerging pharmacotherapy for duchenne muscular dystrophy: a focus on synthetic therapeutics. Expert Opin Pharmacother. 2020;21(7):841–51.	Es una revisión narrativa
Sheikh O, Yokota T. Developing DMD therapeutics: a review of the effectiveness of small molecules, stop-codon readthrough, dystrophin gene replacement, and exon-skipping therapies. Expert Opin Investig Drugs. 2021 Jan 6;1–10	Es una revisión narrativa

Búsqueda de estudios primarios

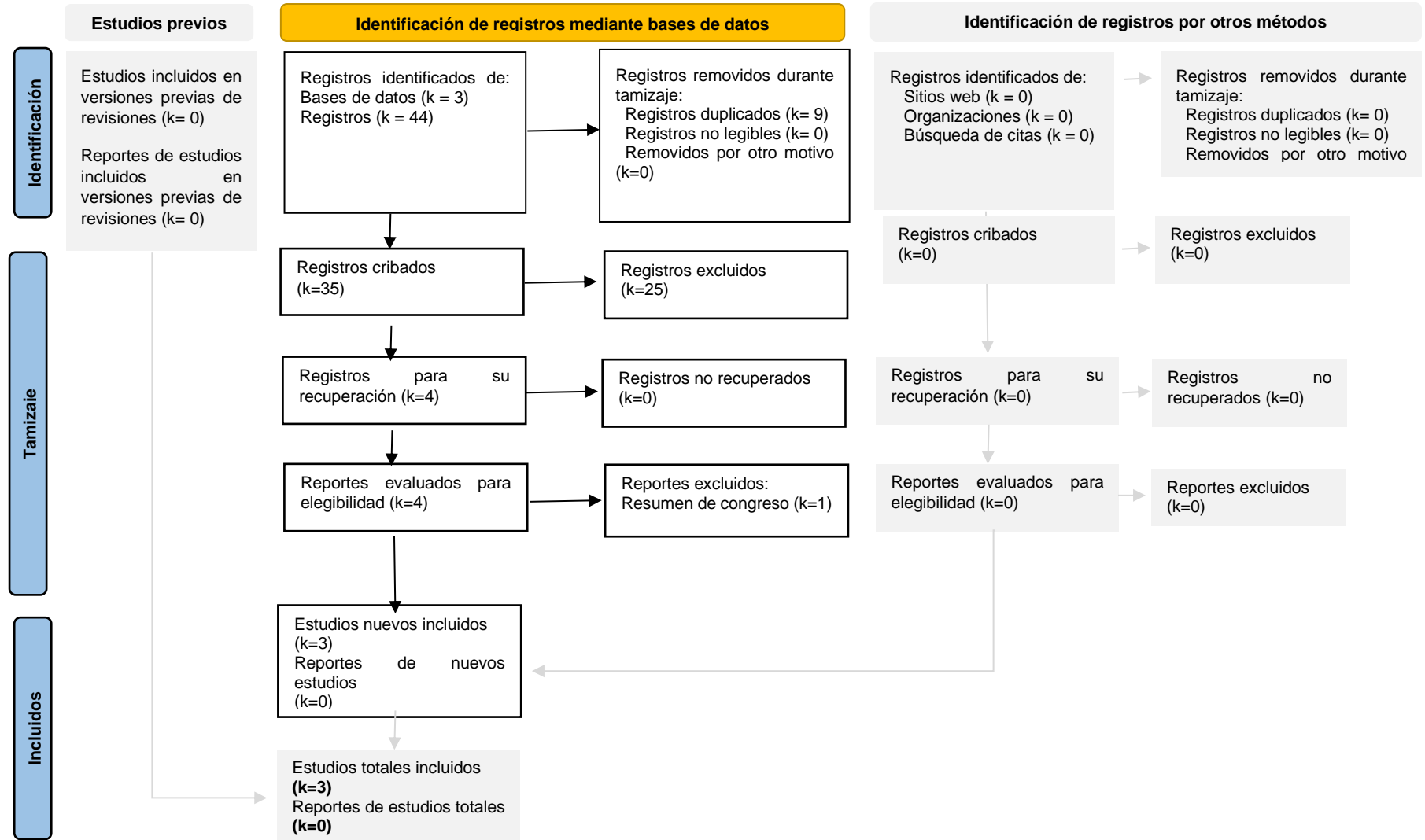
Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta 25/01/2021		
Filtros: Ensayos clínicos		
	Descripción	Término
#1	Población	"Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Duchenne"[tiab] OR "Duchenne muscular dystrophy"[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, X-Linked"[tiab] OR "Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR "Duchenne-Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Duchenne Type Progressive Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic"[tiab] OR Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic Progressive, Duchenne Type[tiab] OR "Cardiomyopathy, Dilated, 3B"[tiab] OR "Duchenne and Becker Muscular Dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne and Becker Types"[tiab] OR "muscular dystrophy duchenne becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker"[tiab] OR "muscular dystrophy becker type"[tiab] OR "becker's muscular dystrophy"[tiab] OR "Muscular Dystrophy Pseudohypertrophic Progressive, Becker Type"[tiab] OR DMD[tiab]

#2	Intervención	"viltolarsen"[Supplementary Concept] OR "viltolarsen"[All Fields] OR "NS-065/NCNP-01"[All Fields] OR "NS 065"[All Fields] OR "NCNP-01"[All Fields] OR VILTEPSO[All Fields] OR "Exon 53 skipping antisense oligonucleotide"[All Fields]
#3	Filtro	(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading] OR Phase*[Title/Abstract])
#4	TERMINO FINAL	((#1 AND #2) AND #3)
Base de datos: COCHRANE-CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta 25/01/2021		
Filtros: Ensayos clínicos		
	Descripción	Término
#1	Población	("Muscular Dystrophy, Duchenne").ab.kw.sh.ti OR ("Duchenne").ab.kw.ti OR ("muscular dystrophy becker").ab.kw.ti
#2	Intervención	("viltolarsen").ab.kw.sh.ti OR ("NS-065/NCNP-01").ab.kw.sh.ti OR ("NS 065").ab.kw.sh.ti OR ("NCNP-01").ab.kw.sh.ti OR ("VILTEPSO").ab.kw.sh.ti
#3	Filtro	Cochrane trials
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: Desde el inicio de los tiempos hasta 25/01/2021		
Filtros: Ensayos clínicos		
	Descripción	Término

#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("muscular dystrophy, Duchenne" OR duchenne OR dmd OR "muscular dystrophy becker")
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY ("viltolarsen" OR "NS-065/NCNP-01" OR "NS 065" OR "NCNP-01" OR "VILTEPSO")
#3	Filtro	TITLE-ABS-KEY ("clinical trial")
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3

Flujograma PRISMA



Estudios incluidos y excluidos

Estudios excluidos	Razón por la cual se excluyó
Komaki H, Nagata T, Saito T, Masuda S, Takeshita E, Tachimori H, et al. Exon 53 skipping of the dystrophin gene in patients with Duchenne muscular dystrophy by systemic administration of NS-065/NCNP-01: A phase 1, dose escalation, first-in-human study. Neuromuscul Disord. 2015 Oct 1;25:S261–2.	Resumen de congreso

Estudios incluidos	Diseño	Tamaño de muestra	Intervención	Desenlaces evaluados	Comentarios
Clemens2020(8)	Estudio clinico exploratorio fase II	16	2 brazos de pacientes que recibieron viltolarsen IV a dosis de 40mg/kg/semana (8) y 80mg/kg/semana (8).	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 semanas 25 de seguimiento.
Komaki2018(9)	Estudio clinico exploratorio fase I	10	3 brazos de pacientes que recibieron viltolarsen IV a dosis de 1.25mg/kg/semana (3), 5mg/kg/semana (3) y 20mg/kg/semana (4).	Eventos adversos, porcentaje de la omisión del exon 53, porcentaje de fibras musculares positivas, porcentaje de distrofina normal.	Resultados publicados hasta la semanas 12 de seguimirnto.
Komaki2020(10)	Estudio clinico	16	2 brazos de pacientes que recibieron viltolarsen IV a	Eventos adversos, porcentaje de la omisión del exon 53, porcentaje de fibras musculares positivas, porcentaje de	Resultados publicados hasta la semanas 12 y 24 de seguimirnto.

	exploratorio fase I y II		dosis de 40mg/kg/semana(8) y 80mg/kg/semana(8).	distrofina normal, <i>desenlaces de</i> <i>funcionalidad.</i>	
--	-----------------------------	--	--	--	--

Anexo N° 7. Calidad de la evidencia

a. Pregunta 1

Nº	Estudio	PROBABILIDAD DE SESGOS				PREOCUPACIÓN SOBRE LA APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS		
		Selección de los individuos	Prueba Índice	Prueba de referencia	Flujos y tiempos	Selección de los pacientes	Prueba Índice	Prueba de referencia
1	Hashim2011(14)	☹a	☹b	☹b	😊	😊	😊	😊
2	Shukla2014(15)	☹c	?d	?d	😊	😊	😊	😊
3	Bruch2015(16)	☹e	☹f	☹b	☹g	☹h	😊	☹i
4	Rao 2014(17)	☹e	☹b	☹b	😊	😊	😊	😊
5	Shaw1967(18)	☹e	☹b	☹b	😊	😊	😊	☹j
6	Zatz1978(19)	☹e	☹b	☹b	☹k	😊	😊	😊
7	Zatz1991(20)	☹e	☹b	☹b	☹l	😊	😊	😊
8	Zellweger1972(21)	☹e	☹b	☹b	?m	😊	😊	☹j
9	Zhu2015(22)	☹n	?d	?d	😊	😊	😊	😊

- a. No se enroló una muestra aleatoria de pacientes, no se evitaron exclusiones inapropiadas, no se evito un diseño caso-control
- b. No hubo cegamiento en la interpretación de las prebas indice y/o referencia
- c. No se evitaron exclusiones inapropiadas
- d. No queda claro si hubo cegamiento en la interpretación de las prueba indice y/o referencia
- e. No se enroló una muestra aleatoria de pacientes, no se evitó un diseño de casos y controles
- f. No hubo cegamiento en la interpretación de las prebas indice, no se estableció un umbral para definir positividad o negatividad
- g. No hubo un intervalo de tiempo apropiado entre ambas prueba
- h. Se incluyeron muestras séricas de pacientes ya diagnosticados y tratados 84% , 28% con corticoides y por cardiopatía
- i. No se definió la prueba de referencia utilizada
- j. La prueba de referencia usada solo incluyó la evaluación clínica
- k. No fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia
- l. No hubo un intervalo apropiado entre la prueba índice y la prueba de referencia
- m. No queda claro si fue aplicada en todos los individuos la misma prueba de referencia
- n. No se enroló una muestra aleatoria de pacientes

Nº	Criterio					Riesgo de sesgo
	Estudio	Selección adecuada	Verificación adecuada	Estudio adecuado de la causalidad	Reporte de información adecuado	
1	Al-Ghamdi2018	SI	SI	SI	PARCIALMENTE	BAJO
2	Alvarez-Leal1994	SI	NO	SI	SI	ALTO
3	Dey2015	SI	NO	SI	SI	ALTO
4	Hamida1992	NO	SI	SI	SI	ALTO
5	Konagaya1986	NO	SI	NO	NO	ALTO
6	McMillan2010	SI	NO	SI	SI	ALTO
7	Young2017	SI	SI	SI	SI	BAJO
8	Zhang2012	SI	SI	SI	SI	BAJO
9	Rodríguez-Cruz2020	SI	SI	SI	SI	BAJO
10	Magri2011	SI	SI	SI	SI	BAJO

b. Pregunta 2

Nº	Estudio	PROBABILIDAD DE SESGOS				PREOCUPACIÓN SOBRE LA APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS		
		Selección de los individuos	Prueba Índice	Prueba de referencia	Flujos y tiempos	Selección de los pacientes	Prueba Índice	Prueba de referencia
1	Cho A, 2017	☹	☺	☹	☺	☺	☺	☺
2	Garcia-Acero, 2018	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺
3	Guo R, 2015	☺	☺	☹	☺	☹	☺	☺
4	Kong X, 2019	☺	☺	☹	☺	☹	☺	☺
5	Polavarapu K, 2019	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺
6	Wang DN, 2019	☺	☺	☹	☺	☹	☺	☺
7	Wang DN, 2017	☹	☺	☹	☺	☺	☺	☹
8	Zamani G, 2020	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺
9	Zhong J, 2016	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺
10	Tomar S, 2019	☺	☺	☹	☺	☺	☺	☺

c. Pregunta 3

Nº	Estudio	PROBABILIDAD DE SESGOS				APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS			
		Selección de los individuos	Prueba Índice	Prueba de referencia	Flujos y tiempos	Selección de los pacientes	Prueba Índice	Prueba de referencia	de
1	Alcantara-Ortigoza MA, 2019	😊	😊	😞	😞	😞	😊	😞	
2	De Almeida PAD, 2017	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞	
3	Kong X, 2019	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😊	
4	Kumar SH, 2020	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞	
5	Okubo M, 2016	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	
6	Polavarapu K, 2019	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞	
7	Singh B, 2017	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞	
8	Tallapaka K, 2019	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞	
9	Wang D, 2019	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	
10	Wei X, 2014	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	
11	Yamputchong P, 2020	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞	
12	Yang Y, 2019	😊	😊	😞	😊	😊	😊	😊	
13	Zamani G, 2020	😊	😊	😞	😞	😊	😊	😞	
14	Zhong J, 2016	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	

d. Pregunta 4

Ítems del instrumento	Matthews2017	Agboola2020	McDonald2016	Gloss2016
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X	X	X	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	X	X		
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X	X		X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X	X		
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X	X		
6. Se realizó una extracción de data duplicada	X	X		X
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	X			
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X	X	X	X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	X	X		X
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	X	X		X
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X	X	X	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	X	X		X
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;	X	X		X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X	X	X	X
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	X	X		X
16. Declaración de conflicto de intereses	X	X	X	X
Puntaje	16	15	5	12
Confianza General	Alta	Bajo	Críticamente bajo	Críticamente bajo

e. Pregunta 5

Ítems del instrumento	Campbell 2020
1. Si la pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyen los componentes PICO	X
2. Diseño a priori y justificación a alguna desviación del protocolo	
3. Explicación de la selección de los diseños para la inclusión en la revisión	X
4. Utilización de una estrategia de búsqueda bibliográfica comprensiva	X
5. Se realizó una selección de estudios duplicados	X
6. Se realizó una extracción de data duplicada	
7. Se proporcionó una lista de estudios excluidos y la justificación	X
8. Descripción de estudios incluidos en detalle	X
9. Uso de técnica satisfactoria para evaluación de sesgos de los estudios individuales seleccionados	
10. Reporte del origen de los financiamientos de los estudios incluidos	X
11. Uso de métodos estadísticos apropiados para la combinación de resultados	X
12. Evaluación del potencial impacto del riesgo de los sesgos de estudios individuales en los resultados del meta-análisis	
13. Se tomó en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales cuando se interpretó o discutió los resultados;	X
14. Explicación satisfactoria y discusión de alguna heterogeneidad observada en los resultados	X
15. Evaluación adecuada de los sesgos de publicación y discusión del probable impacto en los resultados	
16. Declaración de conflicto de intereses	X
Puntaje	11
Confianza General	Bajo

Ítems del instrumento	Mercuri 2020
A Selección	
Expuestos son representativos del promedio	X
Selección de no expuestos de la misma comunidad	
Exposición certificada por un registro segura o entrevista	X
Demostración de que el desenlace de interés no estaba presente al inicio del estudio	X
B Comparabilidad	
Estudio controla otras variables	XX
C Desenlace	
Seguimiento suficiente para la aparición del desenlace	X
Seguimiento completo para todos los sujetos del estudio	X
Sujetos perdidos al seguimiento no producirían un riesgo de sesgo	
Puntaje	7/9

f. Pregunta 6

AMSTAR 2																	
Study	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Q11	Q12	Q13	Q14	Q15	Q16	Total
Yuko Shimizu-Motohashi	☺	☺	☺	☹	☺	☺	☹	☺	☺	☹	-	-	☺	-	-	☺	9/12 (Riesgo medio)
Carlos Pascual-Morena	☺	☺	☺	☹	☺	☺	☹	☺	☺	☹	-	☺	☹	-	-	☺	9/13 (riesgo medio)
Liane Randeree	☺	☹	☺	☺	☺	☺	☹	☺	☹	☹	-	-	☹	☹	☹	☺	7/14 (riesgo alto)

Cochrane Risk of Bias Tool for randomized controlled trials								TOTAL
Study	Selection bias Random sequence generation	Selection bias Allocation concealment	Reporting bias Selective reporting	Other bias Other sources of bias	Performance bias Blinding (participants and personnel)	Detection bias Blinding (outcome assessment)	Attrition bias Incomplete outcome data	
Navid Khana	☺	☹	☹	☺	☹	☹	-	2/6 (riesgo alto)
Lindsay N. Alfano	☹	☹	☹	☺	☹	☹	-	1/6 (riesgo alto)

g. Pregunta 7

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Frank2020
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	Bajo riesgo
	Ocultamiento de la asignación	Bajo riesgo
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	Alto riesgo
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	Bajo riesgo
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	Bajo riesgo
Otros sesgos	Otros sesgos	Bajo riesgo

h. Pregunta 8

Tipo de sesgo	Ítems del instrumento	Komaki2018	Komaki2020	Clemens2020
Sesgo de selección	Generación de la secuencia de aleatorización	bajo riesgo	alto riesgo	bajo riesgo
	Ocultamiento de la asignación	alto riesgo	alto riesgo	alto riesgo
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal	poco claro	poco claro	poco claro
Sesgo de detección	Cegamiento de los evaluadores del resultado	poco claro	poco claro	poco claro
Sesgo de desgaste	Manejo de los datos de resultado incompletos	bajo riesgo	bajo riesgo	bajo riesgo
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de resultados	bajo riesgo	bajo riesgo	bajo riesgo

Otros sesgos	Otros sesgos	bajo riesgo	bajo riesgo	alto riesgo
--------------	--------------	-------------	-------------	-------------

Anexo N° 8. Tablas de resumen de Hallazgos (SoF, Summary of Findings) – Sistema GRADE

a. Pregunta 1

PICO 1.1

Sensibilidad		0.98 (95% CI: 0.95 a 0.99)		Prevalencias				25%	50%	95%		
Especificidad		0.82 (95% CI: 0.33 a 0.98)										
Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 25%	probabilidad pre-test de 50%	probabilidad pre-test de 95%		
verdaderos positivos	11 Estudios 1745 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	no es serio ^{a,b}	no es serio	serio ^{c,d}	no es serio	ninguno	245 (238 a 248)	490 (475 a 495)	931 (903 a 941)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICA
Falsos negativos								5 (2 a 12)	10 (5 a 25)	19 (9 a 47)		CRÍTICA
Verdaderos negativos	11 Estudios 1745 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	no es serio ^{a,b}	no es serio	serio ^{c,d}	no es serio	ninguno	615 (248 a 735)	410 (165 a 490)	41 (17 a 49)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICA
Falsos positivos								135 (15 a 502)	90 (10 a 335)	9 (1 a 33)		CRÍTICA
Inconcluso	0 Estudios pacientes	-	-	-	-	-	-				-	
Complicaciones	0 Estudios pacientes										-	

a. Probabilidad de sesgo: muestra no consecutiva o aleatoria y exclusión inadecuada en la mayoría de estudios; no hubo cegamiento en la interpretación de resultados de la prueba índice y referencia o fue incierto; no se evitó el diseño tipo caso-control. En un estudio no se especificó el tipo de prueba de referencia y no hubo intervalo de tiempo adecuado entre ambas pruebas (Bruch2015). Sin embargo para este tipo de enfermedad, al ser de muy baja prevalencia, se justificaria la ruta de los estudios.

b. Aplicabilidad de los resultados: un estudio incluye a familias de un caso índice de DMD

c. Sensibilidad I2= 73.59 (46.35-100)

d. Especificidad I2 = 98.89 (98.43-96.36)

PICO 1.2

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Elevación del CPK

6	estudios observacionales	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	En estudios que incluyeron diferentes distrofias musculares, el valor de CK fue más elevado en la DMD que en el resto de distrofias (Zhang2012, Burch2015, Zatz1978, Zatz1991). El valor de CK varió en un rango de 388 - 40000 UI/L. (Dey2015, Magri2011). La elevación de esta enzima fue de 5-68 veces por encima del rango normal informado en cada estudio. (Day2015, Hamida1992, Shukla2004, Young2017, Magri2011, Al-Ghamdi2018)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	---------	---	------------------	---------

Valor de CK según la edad y evolución de la enfermedad

4	estudios observacionales	serio ^a	serio ^b	no es serio	no es serio	ninguno	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 (Young2017, Burch2015, McMillan2010, Zatz1991). Además, se halló una correlación negativa (P <0.05) (Rodriguez-Cruz2020, Hamida1992, Magri2011, Zellweger1972, Shaw1967, Alvarez-Leal1994).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	---------	--	------------------	---------

a. Un estudio (Al-Ghamdi2018) no describió a detalle los casos. Los estudio de Alvarez-Leal1994 y Dey2015 no determinaron adecuadamente los resultados. Los estudios de Hamida1992 y Konagaya1986 describieron un método de selección poco claro.

b. La estimación del valor de CK fue ampliamente diferentes entre los estudios.

b. Pregunta 2

Sensibilidad	0.80 (95% CI: 0.76 a 0.84)
Especificidad	0.93 (95% CI: 0.87 a 0.96)

Prevalencias	46%	74%	100%
--------------	-----	-----	------

Resultado	Nº de estudios (Nº de pacientes)	Diseño de estudio	Factors that may decrease certainty of evidence					Effect per 1,000 patients tested			Test accuracy CoE	Importancia
			Riesgo de sesgo	Evidencia indirecta	Inconsistencia	Imprecisión	Sesgo de publicación	probabilidad pre-test de 46%	probabilidad pre-test de 74%	probabilidad pre-test de 100%		
Verdaderos positivos	10 Estudios 3397 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	no es serio ^a	no es serio	serio ^b	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c	368 (348 a 385)	592 (559 a 619)	799 (756 a 837)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Falsos negativos							92 (75 a 112)	148 (121 a 181)	201 (163 a 244)	CRÍTICO		
Verdaderos negativos	10 Estudios 128 pacientes	Estudios de tipo cohorte y casos y controles	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^b	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c	501 (471 a 519)	241 (227 a 250)	0 (0 a 0)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Falsos positivos							39 (21 a 69)	19 (10 a 33)	0 (0 a 0)	CRÍTICO		
Inconcluso	0 Estudios pacientes	-	-	-	-	-	-				-	
Complicaciones	0 Estudios pacientes										-	

a. Instrumento QUADAS-2 muestra sesgo elevado para el instrumento estándar (10/10) y algo de sesgo para la selección de la población (2/10). Sin embargo la secuencia de aplicación de la prueba de referencia debe hacerse solo a los pacientes con resultados negativos al test MLPA (justificación).

b. Alta heterogeneidad observada por I² (86.48%)

c. El Funnel Plot de Deek mostró asimetría (p=0.000) que indica riesgo de sesgo de publicación.

c. Pregunta 3

PICO 3.1

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Tasa de detección

14	Estudios observacionales	no es serio	serio ^a	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b	TD = 73.17 (60.46-85.88)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
----	--------------------------	-------------	--------------------	-------------	-------------	---	--------------------------	--------------	---------

a. Inconsistency measured by the I² at 95.96%

b. Strongly suspected publication bias measured by asymmetric Funnel plot

PICO 3.2

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	el algoritmo MLPA-NGS	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Tasa de detección

10	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b	TD = 94.73 (92.34 - 97.11) N=3948		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
----	--------------------	-------------	--------------------	-------------	-------------	---	--------------------------------------	--	-------------------	-------------------	--------------	---------

a. Inconsistency measured by I² (95.41%)

b. Publication bias strongly suspected because of asymmetric funnel plot

d. Pregunta 4

PICO 4.1

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	prednisona	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Media del cambio en el promedio de la puntuación del score muscular: prednisona - régimen de dosis diaria (0,75 mg / kg / día) (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : MRC scale; Escala de: 0 a 5)

3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno ^a	74	73	-	MD 0.52 más (0.33 más a 0.71 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	----	----	---	---	---------------	---------

Tiempo de caminata / carrera de 9 metros: prednisona/prednisolona - régimen de dosis diaria (0.75 mg/kg/día) (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : Tiempo en segundos)

3	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	58	57	-	MD 2.73 menos (3.97 menos a 1.5 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	----	----	---	--	---------------	---------

Tiempo de marcha de 10 metros: prednisona- régimen de dosis diaria (0.75 mg/kg/día) (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : Tiempo en segundos)

1	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	31	27	-	MD 1.71 menos (2.74 menos a 0.68 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----	----	---	---	-----------	---------

Tiempo para subir cuatro escaleras: prednisona - regimen diario (0.75 mg/kg/dia) (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : tiempo en segundos)

1	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio ^{c,d}	ninguno	27	25	-	MD 1.63 menos (3.07 menos a 0.19 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	---------------	---------

Capacidad vital forzada: prednisona - regimen de dosis diaria (0.75 mg/kg/dia) (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : Espirometría)

2	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	63	64	-	MD 0.17 más (0.1 más a 0.24 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	----	----	---	--	---------------	---------

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	prednisona	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Calidad de vida (reportado por el paciente): prednisona - regimen de dosis diaria (0.75 mg/kg/dia) (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : PedsQL 3.0 Neuromuscular Module; Escala de: 0 a 100)

1	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	24	17	-	MD 16.05 más (6.46 más a 25.64 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----	----	---	---	--------------	---------

Cambios del comportamiento: prednisona - regimen de dosis diaria (0.75 mg/kg/dia) (seguimiento: 6 meses)

2	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	muy serio ^f	ninguno	47/67 (70.1%)	34/68 (50.0%)	RR 1.39 (0.94 a 2.06)	195 más por 1,000 (de 30 menos a 530 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	---------------	---------------	------------------------------	---	------------------	---------

Peso corporal: prednisona - regimen de dosis diaria (0.75 mg/kg/dia) (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : kg)

1	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	muy serio ^{c,f}	ninguno	31	27	-	MD 1.74 más (0.33 menos a 3.81 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	------------------	---------

a. Reducir la calificación por riesgo incierto de sesgo de asignación y alto riesgo de sesgo de reporte

b. Sesgo de selección incierto: ocultamiento de la asignación

c. Muestra pequeña

d. Intervalo de confianza amplio

e. Sesgo de selección incierto: generación de la secuencia aleatoria y ocultamiento de la asignación

f. Intervalo de confianza no significativo

PICO 4.2

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	deflazacort	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Cambio en el índice MRC (%) - deflazacort 2 mg / kg en días alternados (seguimiento: media 6 meses ; evaluado con : MRC; Escala de: 0 a 5)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^{a,b}	ninguno	16	10	-	MD 1.97 más (1.79 menos a 5.73 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	--------------	---------

Cambio en el índice MRC (%) - deflazacort 2 mg / kg en días alternados (seguimiento: media 24 meses ; evaluado con : MRC; Escala de: 0 a 5)

1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^{d,e}	ninguno	9	4	-	MD 6.6 más (3.79 menos a 16.99 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	---	---	---	---	------------------	---------

Cambio en el tiempo cronometrado al subir escaleras - deflazacort 2 mg/kg en días alternados (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : Tiempo en segundos)

1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^f	ninguno	8	3	-	MD 0.63 más (4.29 menos a 5.55 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	---	---	---	---	------------------	---------

Media del porcentaje de peso ganado - deflazacort 2 mg/kg en días alternados (seguimiento: 24 meses ; evaluado con : kg)

1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^f	ninguno	11	5	-	MD 1.09 más (13.92 menos a 16.1 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	----	---	---	--	------------------	---------

a. Intervalo de confianza amplio IC 95% -1.79-5.73

b. Muestra pequeña: 28 participantes con DMD

c. Sesgo de selección (ocultamiento de la asignación) y sesgo de reporte inciertos

d. Intervalo de confianza amplio IC 95% -3.79-16.99

e. Muestra pequeña: 13 pacientes con DMD

f. IC no significativo y muestra pequeña

PICO 4.3

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	deflazacort	prednisona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Aumento de peso (%): regimen de dosis diaria prednisona 0.75mg/kg/dia y deflazacort 0.9mg/kg/dia (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : kg)

2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	23	20	-	MD 9.52 menos (14.91 menos a 4.12 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----	----	---	--	------------------	---------

Cambios del comportamiento: regimen de dosis diaria prednisona 0.75mg/kg/dia y deflazacort 0.9mg/kg/dia (seguimiento: 6 meses)

1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^d	ninguno	4/9 (44.4%)	4/8 (50.0%)	RR 0.89 (0.32 a 2.34)	55 menos por 1,000 (de 340 menos a 670 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	-------------	-------------	------------------------------	---	------------------	---------

Cambios del comportamiento: regimen de dosis diaria prednisona 0.75mg/kg/dia y deflazacort 0.9mg/kg/dia (seguimiento: 12 meses)

1	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	muy serio ^d	ninguno	6/9 (66.7%)	5/8 (62.5%)	RR 1.07 (0.53 a 2.17)	44 más por 1,000 (de 294 menos a 731 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	------------------------	---------	-------------	-------------	------------------------------	---	------------------	---------

Fuerza muscular: regimen de deflazacort a dosis de 0.9 mg/kg/dia y prednisona a dosis de prednisona 0.75mg/kg/dia (seguimiento: media 52 semanas; evaluado con : MRC extendido)

2	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	51	46	-	LS 0.29 más alto. (0.08 más alto. a 0.49 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----	----	---	--	--------------	---------

a. Uno de los estudios (KARIMZADEH et al) presentó alto riesgo de sesgo en 6/7 criterios

b. Tamaño muestral pequeño

c. Alto riesgo de sesgo de reporte y sesgo de selección incierto

d. Tamaño de muestra pequeño e IC no ignificativo

e. Riesgo de sesgo notificación, de realización y de detección inciertos

PICO 4.4

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	prednisona diaria	prednisona cada fin de semana	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Fuerza muscular: prednisona diaria a 0.75 mg/kg/día vs cada fin de semana a 10 mg/kg/wk (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : MMT score)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio _{b,c}	ninguno	27	27	-	MD 4.6 más (8.07 menos a 17.27 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	----	----	---	--	------------------	---------

Tiempo de caminata de 10 metros (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : segundos)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio _{b,c}	ninguno	27	29	-	MD 0 (0.21 menos a 0.21 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	------------------	---------

Tiempo para subir cuatro escaleras (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : segundo)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio _{b,c}	ninguno	26	29	-	MD 0 (0.22 menos a 0.22 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	------------------	---------

Capacidad vital forzada (%) prevista (seguimiento: 12 meses)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio _{b,c}	ninguno	15	16	-	MD 4.4 más (9.79 menos a 18.59 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	----	----	---	--	------------------	---------

Ganancia de peso (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : kg)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio _{b,c}	ninguno	28	30	-	MD 2.5 menos (7.54 menos a 2.54 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	------------------	---------

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	prednisona diaria	prednisona cada fin de semana	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Cambios del comportamiento del niño (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : Child Behavior Check List: TOTAL PROBLEMS)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^{b,c}	ninguno	26	28	-	MD 1 más (4.34 menos a 6.36 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------------	---------	----	----	---	---	------------------	---------

a. Alto riesgo de sesgo de reporte

b. Muestra pequeña

c. IC no significativo

e. Pregunta 5

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atalaluren + corticoides	Prednisone	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Diferencia media en distancia en caminata de 6-min (seguimiento: media 48 semanas; evaluado con : Distancia (m))												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	171	171	-	Diferencia media 17.2 meters más (0.2 más a 34.1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Caminata de 10-metros (seguimiento: media 48 semanas; evaluado con : Tiempo (segundos; Escala de: -10 a 10)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	171	171	-	Diferencia media 1.1 seconds menos (2.2 menos a 0.1 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Subida de 4-escalones (seguimiento: media 48 semanas; evaluado con : Tiempo s); Escala de: -10 a 10)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	171	171	-	Diferencia media 1.7 seconds menos (2.9 menos a 0.4 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

Descenso de 4-escalones (seguimiento: media 48 semanas; evaluado con : Tiempo (s); Escala de: -10 a 10)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Atalaluren + corticoides	Prednisone	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	171	171	-	Diferencia media 1.9 seconds menor (3.2 menor a 0.6 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

Empeoramiento del 10% en caminata de 6min (seguimiento: media 48 semanas; evaluado con : Distancia (m))

2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	171 participantes	171 participantes	HR 0.68 (0.48 a 0.94) [Empeoramiento del 10% en caminata de 6min]	124 menos por 1,000 (de 217 menos a 21 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
							-	50.0%		124 menos por 1,000 (de 217 menos a 21 menos)		

Pérdida de la capacidad de deambulaci3n (seguimiento: media 4 a1os ; evaluado con : uso de silla de ruedas o reporte de padres)

1	non-randomised studies	muy serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociaci3n	181 participantes	181 participantes	HR 0.283 (0.190 a 0.422) [Pérdida de la capacidad de deambulaci3n]	372 menos por 1,000 (de 440 menos a 279 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
							-	60.0%		372 menos por 1,000 (de 440 menos a 279 menos)		

a. Por número limitado de participantes

b. Estudio observacional con comparación de cohorte histórica

f. Pregunta 6

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Test funcional (evaluado con : Test de caminata a los 6 min)									
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	muy serio ^d	gradiente de dosis-respuesta	En la RS de Yuko, la diferencia para el test de caminata de 6 min aplicado a los 24 meses fue de 38.45 m (IC95%: -35.65 - 112.55) a favor de eteplirsén frente a placebo. En la RS de pascual, la diferencia a los 3 años fue de 67.3 m (IC95%: 27.32 - 107.28). En el estudio de Lindsay, en 10 pacientes se reportó una media a las 24 semanas de 381.8 m (rango, 325–431 m).	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Test Pulmonar (evaluado con : % Capacidad vital forzada, FVC%p)									
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	muy serio ^d	gradiente de dosis-respuesta	En el estudio de Navid: La diferencia en al función pulmonar entre eteplirsén vs placebo al año por grupo etéreo fue: de 7 a 13 años 3.37% (IC95%: 1.93, 4.80) , 7 a 21 años 1.90% (IC95%: 0.52, 3.28) , 7 a 16 años 1.77% (IC95%: 0.12, 3.43) . En el estudio de Lindsay un solo brazo con 10 pacientes, el FVC%p promedio a las 24 semanas fue de 92% (rango: 61–112%)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Expresión de distrofinas									
2	ensayos aleatorios	muy serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	muy serio ^d	gradiente de dosis-respuesta	En la RS de Liane se repora el porcentaje de fibras positivas antes y después del tratamiento fue de Mendell 0%, Cirak 2.24% Kinali 0% . En el estudio de Lindsay: De biopsias de 11 pacientes encontró diferencias estadísticamente significativa antes y después del tratamiento usando tres diferentes tipos de cuantificación (Western blot, P<.01; PDPF, P<.001; fiber intensity, P<.001)	⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Efectos Adversos

3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	muy serio ^b	serio ^c	muy serio ^d	gradiente de dosis-respuesta	En RS de Yuco: Para reacciones en el sitio de infección (RR 0.67 [IC95%: 0.27 - 1.63]) y para toxicidad renal (RR 0.5 [IC95%: 0.04 - 6.08]). En la RS de Liane se reportan: Trombos de fibrinas en la zona de infusión torácica (2/12) y fracturas asociadas (4/12). EA: respiratorios (25%), procedimentales (20%), Gastro-intestinales (20%), Neurológicos (13%), Renales (12%), inmunológicos (9%), Hematológicos (5%), Cardiovasculares (4%) y Genitourinarios (1%) [N=38].	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	------------------------	--------------------	------------------------	------------------------------	---	------------------	---------

a. El riesgo de sesgo es muy serio pues muchas de las revisiones y estudios incluidos carecen tanto de una adecuada selección, así como cegamiento

b. Hay una gran heterogeneidad entre los estudios, tanto desde del punto de vista del outcome como de la selección y tiempo de seguimiento

c. Dos estudios estan derivados de ensayos clínicos más grandes, cuyo primary end-point no es el de interes, sino los secondary outcomes

d. Intervalos de confianza muy amplios debido a la inclusion de pocos pacientes y pocos eventos

g. Pregunta 7

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Golodirsén + corticoides	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Omisión del exon 53 por RT-PCR % (DE)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	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%). (Frank2020)		⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	---	--	------------------	---------------------

Nivel de la expresión de distrofina por Western Blot % (DE)

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	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. (Frank2020)		⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	--	--	------------------	---------------------

Fibras musculares positivas para distrofina % (DE)

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Golodirsén + corticoides	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	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). (Frank2020)		⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE		

Eventos adversos

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	Todos los pacientes presentaron al menos un EA (12/12) ninguno de cuales fue grave. 2 pacientes presentaron EA moderados: infección por Staphylococcus aureus y pirexia. (Frank2020)		⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	--------------	---------

a. Riesgo de sesgo de selección

b. No fue uno de los desenlaces priorizados (desenlace subrogado)

c. Tamaño de muestra pequeño

h. Pregunta 8

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Nivel de expresión de distrofina (%)

3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	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)	⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	------------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	--	------------------	------------------

Omisión del exon 53 por RT -PCR (%)

3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Se observó 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).	⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE
---	--------------------	------------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	---	------------------	------------------

Fibras muculares positivas para distrofina (DE)

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Se halló 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.	⊕○○○ MUY BAJA	NO ES IMPORTANTE

Prueba de caminata de 6 minutos (seguimiento: 25 semanas)

2	ensayos aleatorios	muy serio ^d	no es serio	serio ^e	serio ^f	ninguno	La prueba de caminata de 6 minutos fue de 28.9 metros (viltolarsen) y -65.3 metros (control), p=0.047 (Clemens2020). En otro estudio se reportó una disminución en la prueba de caminata de 6 minutos, pero no se hizo explícito valor exacto del cambio ni significancia estadística. (Komaki2020)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	------------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	---	------------------	------------

Tiempo de caminata/correr 10 metros

2	ensayos aleatorios	muy serio ^d	no es serio	serio ^e	serio ^f	ninguno	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 (Clemens2020).	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	------------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	--	------------------	------------

Tiempo para estar de pie desde supino

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
2	ensayos aleatorios	muy serio ^d	no es serio	serio ^e	serio ^f	ninguno	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 pero no se reportó valor exacto del cambio ni significancia estadística. (Komaki2020)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

Eventos adversos

3	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	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. (Komaki2018, Komaki2020, Clemens2020)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	------------------	---------

a. Alto riesgo de sesgo de selección y de realización en los tres estudios de etiqueta abierta. Sesgo de detección poco claro en 2 estudios (Komaki2018, Komaki2020) y de alto riesgo en 1 estudio (Clemens2020)

b. No es uno de los desenlaces priorizados (desenlace subrogado)

c. Bajo tamaño de muestra en los tres estudios

d. Riesgo de sesgo de selección, realización y detección

e. El grupo control correspondió a una cohorte histórica (Clemens2020)

f. Bajo tamaño de muestra

Anexo N° 9. Tablas de la evidencia a la decisión (ETD, Evidence to Desition) – Sistema GRADE

a. Pregunta 1

PICO 1.1

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Test accuracy	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	Very accurate		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of the evidence of test accuracy	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of test's effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of management's effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of test result/management	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know

	Juicio						
			intervention or the comparison				
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

PICO 1.2

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

b. Pregunta 2

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Test accuracy	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	Very accurate		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of the evidence of test accuracy	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of test's effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of management's effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of test result/management	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know

	Juicio						
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

c. Pregunta 3

PICO 3.1

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

PICO 3.2

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

d. Pregunta 4

PICO 4.1

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

PICO 4.3

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

PICO 4.4

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

e. Pregunta 5

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

f. Pregunta 6

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

g. Pregunta 7

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

h. Pregunta 8

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Anexo N° 10. Información suplementaria

a. Pregunta 4

SECCIÓN A. Efectos adversos al tratamiento con corticoides para población pediátrica:

- Los efectos secundarios más comunes después de 6 a 18 meses de tratamiento con prednisona diaria fueron aumento de peso, hirsutismo y apariencia cushingoide [1,2,3]. También se describen: alteración de la tolerancia a la glucosa, elevación de la presión arterial y cambios de comportamiento y estado de ánimo.
- Otros efectos adversos potenciales de los glucocorticoides incluyen disminución del crecimiento lineal y talla baja, pubertad tardía, fracturas de huesos largos y vertebrales, acné, síntomas gastrointestinales, cataratas y cambios de comportamiento. Entre los efectos cardiovasculares se describen: bradicardia, arritmia cardíaca, colapso circulatorio, entre otros. A nivel musculo-esquelético se describen: osteonecrosis de la cabeza femoral y humeral, pérdida de masa muscular, debilidad muscular. A nivel neurológico: aracnoiditis, crisis epilépticas, depresión, inestabilidad emocional, cefalea, insomnio, etc.
- En el caso de Deflazacort se observa además: infección del tracto respiratorio superior, tos, nasofaringitis y polaquiuria como efectos adversos frecuentes. Las alteraciones cardiovasculares, neuropsiquiátricas, gastrointestinales, oftalmológicas y osteoporosis son menos frecuentes con Deflazacort que con el uso de Prednisona o Prednisolona.
- En ausencia de obesidad significativa o efectos secundarios intolerables, los glucocorticoides deben continuarse incluso en pacientes que se vuelven no ambulatorios porque el tratamiento puede retardar o retrasar el desarrollo de escoliosis, deterioro de la función pulmonar e insuficiencia cardíaca.
- Mantener la dosis de glucocorticoides es óptimo si los efectos secundarios son tolerables y manejables. La dosis de glucocorticoides puede reducirse entre un 25 - 33% si los efectos secundarios son intolerables o inmanejables, con una reevaluación en un mes. La dosis se puede reducir en un 25 % adicional si persisten los efectos secundarios intolerables. Una disminución gradual de prednisona a solo 0,3 mg/kg/día puede proporcionar un beneficio significativo, pero menos sólido [4].
- En pacientes que reciben tratamiento con glucocorticoides a largo plazo, debe evitarse la interrupción brusca o la suspensión rápida de los glucocorticoides porque puede provocar insuficiencia suprarrenal [4].
 - En el contexto de una enfermedad grave, traumatismo mayor o cirugía, la mayoría de los pacientes que toman prednisona o deflazacort en dosis > 12 mg/m²SC/día requerirán glucocorticoides en dosis de estrés (hidrocortisona 50 a 100 mg/m²/día) para prevenir insuficiencia suprarrenal aguda.

-
- Los glucocorticoides no deben suspenderse de forma abrupta. Esto es particularmente importante para pacientes con un eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) suprimido. Se recomienda reducción gradual glucocorticoides [4,5]:
 - Disminuir la dosis de glucocorticoides entre 20 - 25 % cada dos semanas.
 - Una vez que se alcanza una dosis fisiológica (3 mg/m²/día de prednisona o deflazacort), cambiar a hidrocortisona 12 mg/m²/día dividido en tres dosis iguales.
 - Continúe disminuyendo la dosis de corticoides entre un 20 - 25 % cada semana hasta lograr una dosis de 2,5 mg de hidrocortisona cada dos días.
 - Después de dos semanas de dosis en días alternos, suspenda la hidrocortisona
 - Controle periódicamente la concentración matutina de cortisol estimulada por la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) hasta que el eje HHS sea normal.
 - Los pacientes que se someten a cirugía o desarrollan una enfermedad o lesión grave durante la reducción gradual pueden requerir corticoides en dosis de estrés hasta que el eje HHS se haya recuperado, un proceso que puede tardar 12 meses o más.

SECCIÓN B. Contraindicaciones al tratamiento con corticoides para población pediátrica:

- **Contraindicaciones:**
 - Hipersensibilidad a la prednisona o cualquier componente de la formulación; administración reciente (tres meses) de vacunas vivas o vivas atenuadas si se darán dosis inmunosupresoras de prednisona; infecciones fúngicas sistémicas
 - En algunos países: Herpes simplex ocular, sarampión o varicela (excepto cuando se usa para terapia a corto plazo o de emergencia); úlcera péptica; colitis ulcerosa inespecífica; diverticulitis; infección viral o bacteriana no controlada por antibióticos.
 - Posibilidad de sensibilidad cruzada.
- **Precauciones:**
 - **Relacionadas con los efectos adversos:**
 - Puede causar hipercortisolismo o supresión del eje hipotálamo – hipófisis – suprarrenal (HHS), particularmente en niños más pequeños.
 - **Preocupaciones relacionadas con enfermedades:**
 - Enfermedad gastrointestinal: Por riesgo de perforación, tener precaución en pacientes con diverticulitis, anastomosis intestinal reciente, úlcera péptica activa o latente, colitis ulcerosa.
 - Traumatismo craneoencefálico: aumento de la mortalidad en pacientes que recibieron corticosteroides en dosis altas.
 - Insuficiencia hepática: incluida la cirrosis.

-
- Miastenia gravis: Posible exacerbación de los síntomas, especialmente durante el tratamiento inicial con corticosteroides.
 - Enfermedad ocular: Usar con precaución en pacientes con antecedentes de herpes simplex ocular por riesgo de perforación corneal; no usar en herpes simplex ocular activo.
 - Insuficiencia renal: Por riesgo de retención de líquidos.
 - Trastornos convulsivos: Riesgo de convulsiones con crisis suprarrenal.
 - Enfermedad de la tiroides: el aclaramiento metabólico de corticosteroides aumenta en pacientes hipertiroideos y disminuye en pacientes hipotiroideos.
 - **Consideraciones pediátricas:** puede disminuir la velocidad de crecimiento, puede causar osteoporosis (a cualquier edad), puede producirse un aumento de la presión intraocular, riesgo de rotura del miocardio.
 - **Problemas específicos de la forma de dosificación:**
 - Propilenglicol (contenido en algunos productos): toxicidad con grandes cantidades causando hiperosmolaridad, acidosis láctica, convulsiones y depresión respiratoria.
 - **Afecciones preexistentes que deben evaluarse y tratarse:**
 - Diabetes mellitus
 - Hipertensión arterial mal controlada
 - Insuficiencia cardíaca y edema periférico.
 - Catarata o glaucoma
 - Enfermedad de úlcera péptica
 - Presencia de infección
 - Baja densidad ósea u osteoporosis
 - Pacientes con tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o agentes anticoagulantes.

SECCIÓN C. Controles necesarios para población pediátrica en tratamiento con corticoides:

- Evaluación inicial y cada 6 meses: endocrinología y nutrición. Control de peso y talla corporal, presión arterial, laboratorios de rutina.
- Análisis basales (seguimiento según juicio clínico): calcio, fosfato, magnesio, fosfatasa alcalina y hormona paratiroidea.
- Análisis basales y anuales: ingesta de calcio y vitamina D, densitometría ósea, y nivel de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D].
 - Nivel de 25(OH)D: >30 ng/mL (75 nmol/L); otros usan 20 ng/ml como límite.
 - Si el paciente recibe más de 2000 UI/día de vitamina D: debe dosarse calcio a los dos meses por riesgo de hipercalcemia [6].

-
- Estudios basales y anuales: radiografía lateral de la columna toracolumbar (evaluar las fracturas vertebrales por compresión de traumatismos bajos).
 - Si hay dolor de espalda o disminución de la desviación estándar $\geq 0,5$ en la puntuación Z de la densidad mineral ósea de la columna: radiografía de columna toracolumbar lateral.
 - Evaluación oftalmológica anual por efecto cataratogénico por terapia con corticoides sistémicos por larga data y medida de presión intraocular [8].
 - Evaluación según juicio clínico: psiquiatría (efectos neuropsiquiátricos), dermatología (efectos dérmicos y de apariencia), cardiología (riesgo arritmogénico e hiperlipemiente), gastroenterología (efectos gástricos).
 - **A considerar:** dosaje trimestral de glucosa en ayunas (riesgo de hiperglicemia), hemograma (riesgo de infección, efecto hematológico de leucocitosis), proteína C reactiva (riesgo de infección).

SECCIÓN D. Suplementos en corticoterapia crónica para población pediátrica:

- Para minimizar la pérdida ósea: Suplementos dietéticos de calcio y vitamina D, comidas ricas en ambas sustancias, y exposición al sol [4,7,9].
 - Suplemento con calcio elemental: 500 a 1000 mg/día
 - Suplemento con vitamina D: 600-1000 UI/día (se puede aumentar dosis según resultados de laboratorio)
 - La vitamina D se puede administrar como vitamina D2 (ergocalciferol) o como vitamina D3 (colecalfiferol), se prefiere esta última [10].
 - Exposición al sol [11]:
 - En personas con pigmentación de piel clara, durante la mayoría de las estaciones, 10 a 15 minutos de exposición al sol cerca del mediodía.
 - En personas con pigmentación más oscura de la piel, uso abundante de bloqueadores solares, temporada de invierno: aumentar la necesidad de fuentes dietéticas.
 - Precaución de cáncer de piel.
 - En pocos pacientes con hipocalcemia sintomática grave debido a deficiencia de vitamina D puede beneficiarse de la administración de calcitriol (1,25-dihidroxit vitamina D o 1,25 [OH] 2D: 20 a 100 ng/kg/día.
- Para minimizar efectos adversos gastrointestinales (gastritis, formación de úlceras y sangrado gastrointestinal) [12]: se podría considerar profilaxis con inhibidor de bomba de protones.

Referencias bibliográficas

1. Gloss D, Moxley RT 3rd, Ashwal S, Oskoui M. Practice guideline update summary: Corticosteroid treatment of Duchenne muscular dystrophy: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2016; 86:465.
2. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1989; 320:1592.
3. Griggs RC, Moxley RT 3rd, Mendell JR, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized, controlled trial defining the time course and dose response. *Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group. Arch Neurol* 1991; 48:383.
4. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol* 2018; 17:251.
5. Kinnett K, Noritz G. The PJ Nicholoff Steroid Protocol for Duchenne and Becker Muscular Dystrophy and Adrenal Suppression. *PLoS Curr* 2017; 9.
6. Diamond T, Wong YK, Golombick T. Effect of oral cholecalciferol 2,000 versus 5,000 IU on serum vitamin D, PTH, bone and muscle strength in patients with vitamin D deficiency. *Osteoporos Int* 2013; 24:1101.
7. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:394.
8. Taylor JB, Young WO, Rutar T. Posterior subcapsular cataracts in children receiving adrenocorticotrophic hormone (ACTH) for infantile spasms. *J Child Neurol* 2010; 25:1017.
9. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2716.
10. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:1357.
11. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398.
12. Messer J, Reitman D, Sacks HS, et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983; 309:21.

b. Pregunta 5

Ataluren

SECCIÓN A. Indicaciones terapéuticas

- Ataluren está indicado para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne (DMD) debida a una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, en pacientes ambulatorios a partir de 2 o más años de edad.
- La presencia de **una mutación sin sentido en el gen de la distrofina se debe determinar mediante pruebas genéticas.**

SECCIÓN B. Posología y forma de administración

- El tratamiento con ataluren se debe iniciar solo por médicos especialistas con experiencia en el control de la distrofia muscular de Duchenne/Becker.

SECCIÓN C. Posología

- Ataluren se debe administrar por vía oral, 3 veces al día.
- La primera toma se debe administrar por la mañana, la segunda al mediodía y la tercera por la noche. Los intervalos posológicos recomendados son de 6 horas entre la toma de la mañana y la del mediodía; de 6 horas entre la del mediodía y la de la noche, y de 12 horas entre la de la noche y la primera toma del día siguiente.
- La dosis recomendada es de 10 mg/kg de peso corporal por la mañana, 10 mg/kg de peso corporal a mediodía y 20 mg/kg de peso corporal por la noche (para una dosis diaria total de 40 mg/kg de peso corporal).
- Ataluren se presenta en sobres de 125 mg, 250 mg o 1.000 mg. La siguiente tabla ofrece información sobre la o las dosis del sobre que se deben emplear para preparar la posología recomendada **según el intervalo de peso corporal.**

Intervalo de peso (kg)		Número de sobres								
		Mañana			Mediodía			Noche		
		Sobres de 125 mg	Sobres de 250 mg	Sobres de 1.000 mg	Sobres de 125 mg	Sobres de 250 mg	Sobres de 1.000 mg	Sobres de 125 mg	Sobres de 250 mg	Sobres de 1.000 mg
12	14	1	0	0	1	0	0	0	1	0
15	16	1	0	0	1	0	0	1	1	0
17	20	0	1	0	0	1	0	0	1	0
21	23	0	1	0	0	1	0	1	1	0
24	26	0	1	0	0	1	0	0	2	0
27	31	0	1	0	0	1	0	1	2	0
32	35	1	1	0	1	1	0	1	2	0
36	39	1	1	0	1	1	0	0	3	0
40	44	1	1	0	1	1	0	1	3	0
45	46	0	2	0	0	2	0	1	3	0
47	55	0	2	0	0	2	0	0	0	1
56	62	0	2	0	0	2	0	0	1	1
63	69	0	3	0	0	3	0	0	1	1
70	78	0	3	0	0	3	0	0	2	1
79	86	0	3	0	0	3	0	0	3	1
87	93	0	0	1	0	0	1	0	3	1
94	105	0	0	1	0	0	1	0	0	2
106	111	0	0	1	0	0	1	0	1	2
112	118	0	1	1	0	1	1	0	1	2
119	125	0	1	1	0	1	1	0	2	2

SECCIÓN D. Forma de administración

- Ataluren se debe administrar por vía oral después de mezclarlo para formar una suspensión en líquido o con un alimento semisólido.
- No se deben abrir los sobres hasta el momento de la preparación de la dosis. Se debe mezclar todo el contenido de cada sobre con un mínimo de 30 ml de líquido (agua, leche o zumo de fruta), o 3 cucharadas soperas de un alimento semisólido (yogur o compota de manzana). La dosis preparada se debe mezclar bien antes de su administración. Se puede aumentar la cantidad de líquido o alimento semisólido según las preferencias del paciente. Los pacientes deben tomar la dosis completa.

SECCIÓN E. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Uso concomitante de aminoglucósidos por vía intravenosa.

SECCIÓN F. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- **Pacientes que no tienen una mutación sin sentido**
Los pacientes deben tener una mutación sin sentido en el gen de la distrofina, determinada mediante análisis genéticos, como parte de su estado patológico subyacente. No se debe administrar ataluren a pacientes que no tengan una mutación sin sentido.
- **Insuficiencia renal**
Los pacientes con insuficiencia renal deben ser sometidos a un estrecho control.
- **Cambios en el perfil lipídico**
Puesto que se han notificados cambios en el perfil lipídico (aumento de triglicéridos y colesterol) de algunos pacientes en ensayos clínicos, se recomienda realizar, en los pacientes con distrofia muscular de Duchene debida a una mutación sin sentido (DMDmss) que reciban ataluren, un control del colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos cada año, o con mayor frecuencia si es necesario por el estado clínico del paciente.
- **Hipertensión con el uso concomitante de corticosteroides sistémicos**
Puesto que se han notificado casos de hipertensión con el uso concomitante de corticosteroides sistémicos en algunos pacientes en ensayos clínicos, se recomienda realizar, en los pacientes con DMDmss que reciban ataluren de forma concomitante con corticosteroides, un control de la tensión arterial sistólica y diastólica en reposo cada 6 meses, o con mayor frecuencia si es necesario por el estado clínico del paciente.
- **Monitorización de la función renal**
Puesto que se han notificados ligeros aumentos de las concentraciones medias de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés) y de cistatina C en los estudios comparativos de DMDmss, se recomienda realizar, en los pacientes con DMDmss que reciban ataluren, un control de la creatinina sérica, el BUN y la cistatina C cada 6-12 meses, o con mayor frecuencia si es necesario por el estado clínico del paciente.
- **Interacciones potenciales con otros medicamentos**
Se debe actuar con precaución al administrar ataluren de forma conjunta con medicamentos que sean inductores de UGT1A9 o sustratos de OAT1, OAT3 u OATP1B3.

- **Aminoglucósidos**

Se ha demostrado que los aminoglucósidos reducen la actividad de lectura ribosómica del ataluren *in vitro*. Asimismo, se encontró que el ataluren aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos. Se debe evitar la administración conjunta de esos medicamentos con ataluren (ver sección 4.3). Dado que se desconoce el mecanismo mediante el cual el ataluren aumenta la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos intravenosos, no se recomienda el uso concomitante de otros medicamentos nefrotóxicos con ataluren. En caso de que esto sea inevitable, (por ejemplo: vancomicina para el tratamiento de SARM) se recomienda una monitorización minuciosa de la función renal.