COLCIENCIAS
Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación

MinSalud
Ministerio de Salud y Protección Social

PROSPERIDAD PARA TODOS

Guía de práctica clínica

para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular

Sistema General de Seguridad Social en Salud – Colombia

Guía completa

2014 - Guía No. 37

IETS
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

cinets
CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN EVIDENCIA Y TECNOLOGÍAS EN SALUD

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
1803

© Ministerio de Salud y Protección Social
Departamento Administrativo de Ciencia Tecnología e Innovación - Colciencias
Guía de práctica clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular. 2015. Guía No. 37
ISBN: 978-958-8838-97-7
Bogotá, Colombia

NOTA LEGAL: *Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en el numeral 12 de la convocatoria 563 del 2012 y la cláusula décimo segunda -propiedad intelectual "En el evento en que se llegaren a generar derechos propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social" y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.*

Este documento debe citarse: Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular. Guía N°37 guía completa, [GPC en Internet]. Edición 1°. Bogotá D.C: El Ministerio; 2013 [consultada 25 mar 2015]. Disponible en gpc.minsalud.gov.co

Ministerio de Salud y Protección Social
Ministro de Salud y Protección Social
Alejandro Gaviria Uribe

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios
Fernando Ruiz Gómez

Viceministro de Protección Social
Norman Julio Muñoz Muñoz

Secretario General
Gerardo Burgos Bernal

Jefe de la Oficina de Calidad
José Luis Ortiz Hoyos

Equipo Técnico de Apoyo
Leonardo Arregocésv

Abel Ernesto González

Indira Tatiana Caicedo Revelo

Oscar Ariel Barragán Ríos

Directora General
Yaneth Giha Tovar

Subdirectora General
Alicia Ríos Hurtado (e)

Secretaria General
Liliana María Zapata Bustamante

Directora de Redes de Conocimiento
Alicia Rios Hurtado

Directora de Fomento a la Investigación
Lucy Gabriela Delgado Murcia

Gestor del Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud
Jaime Eduardo Castellanos Parra

Seguimiento técnico e interventoría
Hilda Graciela Pacheco Gaitán

Seguimiento técnico e interventoría
David Arturo Ribón Orozco

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Director Ejecutivo
Héctor Eduardo Castro Jaramillo

Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud
Aurelio Mejía Mejía

Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica
Iván Darío Flórez Gómez

Subdirección de Implantación y Diseminación
Javier Humberto Guzmán

Subdirectora de Participación y Deliberación
Diana Esperanza Rivera Rodríguez

Subdirección de Difusión y Comunicación
Sandra Lucía Bernal

Equipo Técnico de Apoyo
Laura Catalina Prieto
Ángela Viviana Pérez
Lorena Andrea Cañón
Diana Isabel Osorio

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA
1803

Grupo Desarrollador de la Guía

Líder

LUZ HELENA LUGO AGUDELO
Médica fisiatra, magíster en epidemiología clínica

Expertos temáticos

FABIO ALONSO SALINAS DURAN
Médico, especialista en medicina física y rehabilitación

JOSÉ WILLIAM CORNEJO OCHOA
Neurólogo infantil, magíster en epidemiología clínica

NATALIA ACOSTA BAENA
Médica, magíster en ciencias clínicas

ÁLVARO SANABRIA
Médico, especialista en cirugía, magíster en epidemiología clínica

SANDRA PATRICIA ISAZA JARAMILLO
Neuróloga, magíster en ciencias clínicas

MARÍA EUGENIA TORO PÉREZ
Neuróloga, miembro activo de la Asociación Colombiana de Neurología

CLAUDIA MARCELA VÉLEZ
Médica salubrista, magíster en ciencias clínicas

DIONIS MAGNARY VALLEJO MESA
Neuróloga, subespecialización musculo y nervio

JUAN CARLOS ARANGO VIANA
Médico, especialista en patología, doctorado en neuropatología

VANESSA ANDREINA SEIJAS BERMÚDEZ
Medica General

Implementación

MARÍA DEL PILAR PASTOR DURANGO
Enfermera, magíster en salud pública, doctora en ciencias de la salud pública

Expertos temáticos externos y representantes de sociedades científicas

GRACIELA DEL PILAR GUERRERO RUIZ
Neuróloga Infantil, miembro activo de la Asociación Colombiana de Neurología Infantil

CARLOS ALBERTO QUINTERO VALENCIA
Médico, especialista en medicina física y rehabilitación, miembro activo de la Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación

HEIDI ELIANA MATEUS ARBELÁEZ
Médica genetista. Asociación Colombiana de Genética Humana

ÁNGELA MARÍA GÓMEZ MAZUERA
Neuróloga, miembro activo de la Asociación Colombiana de Neurología

CARLOS ERNESTO BOLAÑOS ALMEIDA
Médico, especialista en neuropediatría, magíster en medicina y fisiología del sueño

MARTHA CECILIA PIÑEROS FERNÁNDEZ
Médica, especialista en neurología infantil, miembro activo Asociación Colombiana de Neurología Infantil, Presidenta Asociación Colombiana de Neurología Infantil 2012 – 2014

MARÍA ISABEL CETINA
Fisioterapeuta, representante de la Asociación Colombiana de Fisioterapia

CAMILA RODRÍGUEZ GUEVARA
Terapista Ocupacional, magíster en Epidemiología

Equipo de evaluación económica

SARA CATALINA ATEHORTÚA BECERRA
Economista, magíster en gobierno y asuntos públicos

PAULA ANDREA CASTRO GARCÍA
Economista

MATEO CEBALLOS GONZÁLEZ
Economista

LUIS ESTEBAN OROZCO RAMÍREZ
Estudiante de economía

Grupo de apoyo

PAOLA ANDREA RAMÍREZ PÉREZ
Bibliotecóloga

JULIETH HELENA WIEDEMANN RIVERA
Profesional en Gerencia de Sistemas de Información en Salud

LEIDY MILENA MORENO CARVAJAL
Estudiante de Postgrado en Medicina Física y Rehabilitación

CHRISTIAN ANDRÉS ROJAS CERÓN
Estudiante de postgrado en Neurología Infantil

JULIANA PÓRTELA GARCÍA
Estudiante de Medicina

Guía de pacientes

LUZ HELENA LUGO AGUDELO
Líder de la Guía

LEIDY MILENA MORENO CARVAJAL
Estudiante de Postgrado en Medicina Física y Rehabilitación

JULIANA PÓRTELA GARCÍA
Estudiante de Medicina

STELLA MORENO VÉLEZ
Nutricionista Dietista

LILIANA HINCAPIÉ HENAO
Fonoaudióloga

CAMILA RODRÍGUEZ GUEVARA
Terapista Ocupacional, magíster en Epidemiología

NATALIA ACOSTA BAENA
Médica, magíster en ciencias clínicas

DIEGO ALEJANDRO OSSA MARÍN
Dibujante

Comité editorial

LUZ HELENA LUGO AGUDELO
FABIO ALONSO SALINAS DURÁN
PAOLA ANDREA RAMÍREZ PÉREZ
JULIETH HELENA WIEDEMANN RIVERA

Diagramación

MAURICIO RODRÍGUEZ SOTO

Universidad de Antioquia, Medellín Colombia
Dirección: calle 67 No. 53 - 108
Correspondencia: calle 70 No. 52 - 21
Apartado Aéreo 1226

Agradecimientos de la presente Guía

Agradecemos al Dr. Holger Schünemann su participación en el taller de formación de los integrantes del Grupo Desarrollador de la Guía.

A la estrategia de sostenibilidad de la Universidad de Antioquia 2013 – 2014 por el apoyo a los procesos necesarios de los grupos desarrolladores de la Universidad de Antioquia y a los grupos de investigación de Rehabilitación en Salud, Epidemiología Clínica y Economía de la Salud de la Universidad de Antioquia.

Agradecemos a los investigadores de la Pontificia Universidad Javeriana y Nacional de Colombia por la participación en los talleres de formación de los integrantes del Grupo Desarrollador de la Guía.

Agradecemos la contribución a las personas que, en carácter de representantes de expertos temáticos, usuarios, población blanco o grupos de interés, participaron o asistieron a las diferentes reuniones de socialización realizadas durante el proceso de desarrollo de la presente guía. Especialmente agradecemos la participación de los pacientes y sus cuidadores, cuyo aporte fue muy valioso para el Grupo Desarrollador de la Guía.

Agradecemos el apoyo de las siguientes asociaciones: Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación, Asociación Colombiana de Genética Humana, Asociación Colombiana de pacientes con Distrofia Muscular, Asociación Colombiana de Fisioterapia, Asociación Colombiana de Neuropediatría, Asociación Colombiana de Neurología.

Luz Helena Lugo
Líder de la GUIA
Universidad de Antioquia

Presentación general de las Guías de Practica Clínica

El Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) colombiano, que ha sido un paso gigantesco y positivo en busca de la satisfacción apropiada, justa y equitativa de las necesidades en salud de todos los habitantes del país, enfrenta una grave crisis de sostenibilidad.

La demanda de atención en salud siempre parece exceder la cantidad de recursos disponibles para satisfacerla. Este postulado es válido en todas las sociedades, aún en los países clasificados como de altos ingresos. Para intentar hacer que un sistema de prestación de servicios de salud sea viable, es indispensable asegurar el recaudo y la administración apropiada de los recursos financieros que soporten la inversión y el funcionamiento de las estructuras y procesos de atención sanitaria. Esta condición es necesaria, más no suficiente; alcanzar algún punto de equilibrio del sistema implica no solo que el aporte y flujo de recursos sea suficiente, oportuno y adecuado, sino que, además, el gasto y la inversión sean razonables, eficientes y proporcionados con los recursos disponibles.

Aun en circunstancias en las cuales se optimice el recaudo y se maximicen las fuentes de financiación, los recursos disponibles nunca son suficientes para atender todas las demandas y expectativas de salud de la población, usando todas las alternativas de manejo viables y eventualmente disponibles.

Por lo tanto, en cualquier sociedad es necesario racionalizar el gasto asistencial, priorizar y regular el acceso a las intervenciones y el uso de estas, empleando no solamente criterios de eficacia y seguridad, sino de eficiencia, al seleccionar y dispensar intervenciones sanitarias, tanto en cuidados personales de salud (clínicos) como en intervenciones poblacionales o ambientales. Estos criterios deben aplicarse a todo el espectro de la atención en salud: tamización y diagnóstico, promoción de la salud y prevención primaria, prevención secundaria, terciaria y rehabilitación, y deben abarcar todos los niveles de complejidad de atención, desde el primario hasta los niveles de más alta tecnología.

En el contexto de un sistema administrativo y de financiación de salud sano y racional, la mayor proporción del gasto en atención sanitaria está representada por el proceso de cuidados individuales de salud (atención clínica): visitas médicas, atenciones de urgencias y hospitalarias, y ordenamiento y administración de pruebas paraclínicas e intervenciones profilácticas, terapéuticas, paliativas o de rehabilitación. El profesional clínico de la salud es quien evalúa la información relacionada con el demandante del servicio sanitario (el paciente) y con base en dicha información, y en sus conocimientos y habilidades, toma decisiones de manejo (ordena y realiza exámenes, tratamientos, intervenciones quirúrgicas, etc.) que implican costos y consumo de recursos.

En resumen, el clínico que atiende pacientes es el ordenador y regulador primario de una proporción muy importante del gasto en salud. Esa condición hace que en momentos de crisis de sostenibilidad del sistema, controlar al clínico y la actividad clínica se considere como una opción primaria de contención del gasto en salud.

Así, en Colombia, entre 2008 y 2009 la idea que se ventiló fue disminuir el gasto en salud, limitando el número y la variedad de intervenciones diagnósticas y terapéuticas que podían ser administradas a los derechohabientes y beneficiarios del SGSSS, por medio de una normatización, regulación y auditoría de la actividad del clínico. Se propuso la generación de "pautas de manejo" que restringieran el espectro de las opciones de manejo clínicas, uniformaran la actividad clínica y contuvieran el gasto, por medio de un

sistema fundamentalmente de penalización (por ejemplo, económica) al clínico que en el libre ejercicio de su autonomía profesional e intentando ofrecer la mejor alternativa de manejo a su paciente, se saliera de la "pauta".

La propuesta generó un amplio debate que llevó a la emergencia de un consenso: controlar el gasto en salud a expensas de la calidad de la atención no es una opción aceptable para la sociedad colombiana. El problema de contención de costos, entonces, debe enmarcarse dentro de la necesidad y la exigencia de asegurar la calidad de la atención en salud.

Pero, entonces, ¿cuáles son las alternativas para enfrentar el problema de racionalizar el gasto, mantener o mejorar la cobertura y no comprometer, sino por el contrario mantener y mejorar la calidad de los procesos de atención en salud?

Hay que abordar al menos dos frentes con opciones que no son mutuamente excluyentes, sino complementarias: definir las intervenciones y alternativas disponibles en el plan de beneficios del SGSSS (evaluación de tecnología) y hacer aseguramiento de la calidad de los procesos asistenciales (aseguramiento de calidad, guías de práctica clínica).

En este sentido, no todas las intervenciones y tecnologías disponibles pueden y deben ser puestas a disposición de profesionales de la salud y pacientes. Sus indicaciones, condiciones de uso y control de calidad deben estar cuidadosamente evaluadas, descritas y reguladas. Un plan de beneficios (inventario de intervenciones y tecnologías disponibles, utilizables y financiables por un sistema de salud) debe tener criterios claros y explícitos para definir qué se incluye, cuándo, cómo, bajo qué circunstancias y con qué indicaciones y limitaciones. También, debe tener criterios para no incluir o proceder a excluir tecnologías obsoletas, ineficientes o peligrosas. La evaluación de tecnologías sanitarias es una herramienta que permite estudiar, describir y comprender las características, efectos, implicaciones y consumo de recursos asociados con el empleo de intervenciones o tecnologías específicas.

Un aspecto importante, no solo de la racionalización del gasto en salud, sino del alcance y efectividad de la atención sanitaria, es la definición, actualización y mantenimiento de un plan de beneficios. Son al menos dos los tipos de consideraciones que deberían regular la definición y actualización de las intervenciones incluidas o excluidas de los procesos de atención en salud del SGSSS: eficiencia productiva y eficiencia distributiva.

Eficiencia productiva: El SGSSS debería privilegiar en su plan de beneficios intervenciones con probada eficacia y seguridad. En el caso de la existencia de más de una alternativa para el manejo de un problema determinado, se debe optar la opción más costo-efectiva (eficiencia productiva).

Eficiencia distributiva: Los diferentes problemas de salud contribuyen de manera diferencial a la carga de enfermedad global, y la vulnerabilidad, además de las necesidades de diferentes grupos etarios o subpoblaciones definidas por características sociodemográficas o perfiles de riesgo son distintas. Esto obliga a priorizar y elegir entre problemas de salud a la hora de asignar recursos específicos (eficiencia distributiva).

En conclusión, la información adecuada para la toma de decisiones sobre inclusiones en el plan de beneficios, con criterios de eficiencia tanto productiva (la mejor manera de dispensar un cuidado de salud específico) como distributiva (la asignación racional de recursos a problemas de salud que compiten entre sí, que maximice el impacto sobre la salud por unidad de recurso invertido), debe venir primariamente de evaluaciones formales de tecnología, que además de estimar la eficacia, efectividad, seguridad, factibilidad y sostenibilidad de una intervención o tecnología sanitaria, hagan una evaluación económica completa de costos y consecuencias.

Las evaluaciones de tecnología permiten comprender y comparar la indicación y conveniencia del uso de intervenciones o tecnologías específicas, pero no modelan la práctica clínica ni permiten asegurar su calidad y eficiencia. En contraste, y como se describe más adelante, el ejercicio de desarrollo e implementación de guías de práctica clínica (GPC) basadas en evidencia sí puede modelar la práctica.

Las GPC son herramientas de mejoramiento de calidad de atención, pero no informan al tomador de decisiones sobre la conveniencia de incluir intervenciones en un plan de beneficios.

Analizando la historia mundial, la primera reacción de una sociedad frente al incremento exponencial del gasto en salud es la contención de costos. No obstante, rápidamente se cae en la cuenta de que una contención indiscriminada de costos usualmente afecta la calidad de los procesos asistenciales, aumenta el riesgo de desenlaces desfavorables y, eventualmente, el supuesto ahorro se pierde al tener que gastar para manejar las complicaciones o secuelas no evitadas. Dado que la simple restricción del gasto no parecía funcionar, la actividad se centró en mejorar la calidad de los procesos asistenciales, para que los buenos desenlaces justificaran el ya incrementado gasto en salud. Esta etapa del aseguramiento de calidad y mejoría de la eficiencia se centró en "hacer bien las cosas", es decir, protocolizar y describir cuidadosamente los procesos asistenciales y procurar que los profesionales de la salud siguieran dichos procesos estandarizados y protocolos.

"Hacer bien las cosas" probó no ser suficiente. De poco servía que los procesos asistenciales se apegaran rigurosamente a normas y directrices, si esto no se traducía en mejores desenlaces en salud.

La reacción, que llegó a su máximo en la década de 1980, se centró en "hacer las cosas beneficiosas". Sin importar el rigor del proceso, cualquier método que se asocie con buenos resultados debe ser utilizado.

Juzgar la calidad con base en los desenlaces en salud puede producir comparaciones inadecuadas y, de hecho, disminuir la calidad asistencial. Si, por ejemplo, el hospital A tiene mortalidad más baja en manejo de revascularización miocárdica que el hospital B, su calidad asistencial no necesariamente es mejor. Otras explicaciones (por ejemplo, el perfil de riesgo de la población servida por el hospital B es peor) pueden ser correctas. La forma de evaluar no sesgadamente la efectividad comparativa de diferentes intervenciones es la experimentación científica empírica. Los resultados de experimentos aleatorios controlados adecuadamente diseñados y conducidos permiten estimar de forma no sesgada qué cosas "son más beneficiosas".

La propuesta contemporánea de evaluación y aseguramiento de calidad se centra, entonces, en "hacer bien" (respetar cuidadosamente los procesos y procedimientos) las cosas que "hacen bien" (intervenciones con evidencia científica de que aportan más beneficio que daño). Esta aproximación se describe como

"aseguramiento de calidad basado en evidencia" y una de sus principales herramientas es la generación e implementación de guías de práctica clínica basadas en evidencia. Las presentes GPC pertenecen a esta categoría de herramientas poderosas de aseguramiento de calidad asistencial y autorregulación profesional del personal sanitario. En la medida en que reducen la variabilidad indeseada en el manejo de condiciones clínicas específicas y promueven la utilización de estrategias asistenciales e intervenciones con evidencia científica sobre su efectividad y seguridad, no solamente mejoran la calidad de atención y eventualmente los desenlaces en salud, sino que deben contribuir significativamente, si no a la reducción del gasto en salud, a la mejoría significativa de la eficiencia productiva del sistema.

Finalmente, el producto que ahora presentamos requirió el trabajo conjunto de la Pontificia Universidad Javeriana, la Universidad Nacional de Colombia y la Universidad de Antioquia, que constituyeron la Alianza CINETS (Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Evaluación de Tecnologias en Salud), y la Asociaciónes científicas de Medicina Física y Rehabilitación, Neurologia, Neurología infantil, Fisoterapia Colombiana de Psiquiatría, con el fin de garantizar productos de altísima calidad.

Agradecimientos de la presente Guía

Agradecemos al Dr. Holger Schünemann su participación en el taller de formación de los integrantes del Grupo Desarrollador de la Guía.

A la estrategia de sostenibilidad de la Universidad de Antioquia 2013 – 2014 por el apoyo a los procesos necesarios de los grupos desarrolladores de la Universidad de Antioquia y los grupos de investigación de Rehabilitación en Salud, Epidemiología Clínica y Economia de la Salud de la Universidad de Antioquia.

Agradecemos a los investigadores de la Pontificia Universidad Javeriana y Nacional de Colombia por la participación en los talleres de formación de los integrantes del Grupo Desarrollador de la Guía.

Agradecemos la contribución a las personas que, en carácter de representantes de expertos temáticos, usuarios, población blanco o grupos de interés, participaron o asistieron a las diferentes reuniones de socialización realizadas durante el proceso de desarrollo de la presente guía.

Carlos Gómez-Restrepo
Director del Proyecto GPC
Pontificia Universidad Javeriana

Luz Helena Lugo
Directora del Proyecto GPC
Universidad de Antioquia

Rodrigo Pardo Turriago
Director del Proyecto GPC
Universidad de Antioquia

Derechos de autor

De acuerdo con el artículo 20 de la Ley 23 de 1.982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS (institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución) y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de guías de atención integral en el país), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) de la Universidad de Antioquia. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento, para garantizar la libertad no condicionada de los contenidos de la guía.

Declaración de conflictos de interés

Todos los miembros del GDG, los participantes directos de los procesos de desarrollo de la guía realizaron la declaración de conflictos de interés.

Fuente de financiación

El desarrollo de la presente guía fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social, por medio de la convocatoria 563 del Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), mediante Código 1115-563-35269 con la Universidad de Antioquia.

Contenido

Presentación general de las Guías de Practica Clínica 11

Siglas y glosario 21

Aspectos de Buena Práctica Clínica 25
- Recomendaciones 26
  - Diagnóstico 26
  - Tratamiento 30
  - Dieta y Suplementos 33
  - Indicaciones de Tratamiento Quirúrgico 34
  - Tratamiento con dispositivos 36
  - Rehabilitación 37
  - Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas 37
  - Intervención Psicosocial 38
  - Complicaciones 40
  - Asesoría Genética 43

I. INTRODUCCIÓN 45
- 1. Justificación 48
- 2. Objetivos 49
- 3. Población 49
- 4. Ámbito asistencial, lugar de aplicación 49
- 5. Aspectos Clínicos cubiertos por la Guía 49

II. METODOLOGÍA 51
- 1. Conformación del Grupo de Trabajo 52
- 2. Formulación de las Preguntas 53
- 3. Identificación y gradación de desenlaces 53
- 4. Socialización del documento de alcance, objetivos, preguntas y desenlaces 53
- 5. Recuperación, evaluación y síntesis de la evidencia 54
- 6. Calidad de la Evidencia 57
- 7. Formulación de Recomendaciones 58
- 8. Participación de Pacientes con Distrofia muscular y sus familias 59

III. RECOMENDACIONES 63
Diagnóstico 64
Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Duchenne 64
Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Becker 70
Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica tipo 1 75
Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica tipo 2 80
Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en facioescapulohumeral 84
Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en distrofias de cinturas 90
Creatina quinasa vs inmunohistoquímica con seguimiento clínico 94
Electromiografía 97
Pruebas de western blot, inmunohistoquímica vs pruebas moleculares en Duchenne 101
Diagnóstico de laboratorio de distrofia miotónica tipo 1 106
Diagnóstico por laboratorio de distrofia facioescapulohumeral 108
Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas 110
Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas tipo 2B 117
Diagnóstico por inmunohistoquímica de distrofia de cinturas 119
Tratamiento 130
Tratamiento con esteroides 130
Tratamiento con esteroides en pacientes con Duchenne asintomáticos 143
Tratamiento con esteroides intermitente vs continúo 147
Tratamiento con ataluren 154
Tratamiento con creatina 156
Tratamiento con modafinilo distrofia miotónica 158
Dieta y suplementos 162
Dieta alta en proteínas 162
Uso de suplementos alimenticios 164
Tratamiento de osteoporosis 166
Tratamiento con células madre 173
Indicaciones y Tratamiento Quirúrgico 180
Cirugía, ortésis y tratamiento expectante para la escoliosis en Duchenne 180
ATA, OTP y tratamiento expectante para pie en equino en Duchenne 184
Fijación escapular 188
Cirugías de alargamiento tendinoso vs tratamiento expectante 191
Tratamiento con Dispositivos 196
Uso nocturno de dispositivos de presión positiva 196
Marcapaso diafragmático 204
Dispositivos de ventilación en pacientes con distrofia miotónica 205
Terapia respiratoria en distrofia muscular de Duchenne 209

Rehabilitación 214
Ejercicio Terapéutico 214
Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas 219
OTP y ORTP vs tratamiento expectante 219
Silla de ruedas 223
Intervención Psicosocial 226
Estrategias de terapia familia e Intervención psicológica 226
Estrategias lúdicas y recreativas vs fisioterapia 230
Escalas de seguimiento 232
Complicaciones 241
Cuándo está indicada la realización de una evaluación por cardiología 241
Electrocardiograma en distrofia muscular Duchenne-Becker 245
EKG o gammagrafía de perfusión miocárdica vs RNM 247
Gammagrafía ventilación perfusión o gases arteriales vs espirometría 249
Cuándo está indicada la realización de una polisomnografía con oximetría 252
Polisomnografía completa vs ambulatoria 255
Prueba para diagnosticar escoliosis en distrofia muscular Duchenne-Becker 258
Osteodensitometría vs escalas FRAX/Q-FRACTURE con o sin corticoides 261
Evaluación neuropsicológica vs test de inteligencia 266
Evaluación siquiátrica especializada vs escalas 271
Videofaringolaringoscopia vs videofluoroscopia deglutoria 274
Pruebas informales de audición vs audiometría 277
Pruebas genéticas de extensión en familiares asintomáticos 280
Asesoría Genética 280
Referencias 284

IV. IMPLEMENTACIÓN 311
Objetivos 312
Alcance 313
Fases de Implementación 313
1. Fase de Planeación y construcción del plan de implementación 313
2. Fase de ejecución de actividades de implementación 341
3. Fase de Seguimiento, monitorización y evaluación 348
Referencias 354

V. SOCIALIZACIÓN 355
Resumen de actividades realizadas 356
Detalle de actividades realizadas 357

VI. EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL DIAGNÓSTICO DE LA DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE O BECKER 359
Resumen 360
Introducción 360
Priorización de las preguntas clínicas para realizar análisis económico 362
Revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas existentes 362
Metodología 362
Resultados 364
Diagnóstico clínico e IHQ comparados con pruebas moleculares 364
Inmunoblot comparado con pruebas moleculares 365
CPK comparado con pruebas moleculares 366
Tratamiento con esteroides 367
Tratamiento con esteroides comparado con ataluren 367
Tratamiento con células madre 368
Uso de silla de ruedas eléctrica 369
Metodología del estudio económico 369
Resultados 380
Minimización de costos para el diagnóstico de la DMD 380
Análisis de costo efectividad para el diagnóstico de la DMD o DMB: estrategias o cursos de acción 383
Análisis de costo efectividad para el diagnóstico de la DMD o DMB: técnicas 387
Conclusiones 388
Referencias 391

Siglas y glosario

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AFO	Ankle foot orthoses
ASK	Activities Scale for Kids
ATA	Tendón de Aquiles
ATS	American Thoracic Society
BDI-IA	Inventario de Beck para Depresión
BiPAP	Presión positiva binivel
BN	Beneficio Neto
CBCL	Child Behavior Checklist
CDNN	Cardiomiopatía Dilatada de Otra Etiología No Neuromuscular
CES-D	Escala del Centro de Estudios Epidemiológicos para Depresión
CFI	Comparative Fit Index
CI	Coeficiente Intelectual
CIDD	Council of Investigation of Duchenne Dystrophy
CMV	Citomegalovirus
CPF	Pico Flujo Tusígeno
CPAP	Presión Positiva Continua
CPK	Creatina Fosfoquinasa
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CV	Capacidad Vital
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
CVF	Capacidad Vital Forzada
DASH	Discapacidades de Brazo/Arm, hombro/Shoulder y mano/Hand)
DC	Doppler Convencional
DEXA	Dual Energy X ray Adsorptiometry
DMPK	Pretina Quinasa de la Distrofia Miotónica
DRIs	Dietary Reference Intakes
ECC	Ensayo Clínico Controlado
EKG	Electrocardiograma
EMG	Electromiografía
FCC	Falla Cardiaca Congestiva
FCM	Frecuencia Cardíaca Máxima

FDA	Food and Drug Administration
FEA	Fuerza de Eyección Atrial
FEES	Videofaringolaringoscopia
FEVI	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
FISH	Fluorescencia por Hibridación In Situ
FSHD	Distrofia Facioescapulohumeral
GARS	Groningen Activity Restriction Scale
GDS	Yesavage Escala de Depresión Geriátrica
GHQ	General Health Questionnaire / Cuestionario General de Salud
GSGC	Gait, Stairs, Gowers, Chair
HLA	Antígenos Leucocitarios Humanos
HMAS	Hammersmith Motor Ability Score
HTLV1	Virus Linfotrópico Humano Tipo 1
IHQ	Inmunohistoquímica
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
HU	Houndsfield Units
IDM	Índice de Desempeño Miocárdico
IDT	Doppler Tisular
IMC	Índice de Masa Corporal
IB	Índice de Barthel
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
IDM	Índice de Desempeño Miocárdico
IDT	Imagen de Doppler Tisular
KAFO	Knee Ankle Foot Orthoses
LGMD	Limb-girdle Muscular Dystrophy - Distrofia de Cinturas
LR	Razón de Probabilidades
MDFRS	Muscular Distrophy Functional Rating Scale
MDSQ	Muscular Dystrophy Spine Questionnaire
MEP	Presión Máxima Espiratoria
MFM	Motor Function Measure/ Medida de la Función Motora
MFQ	Mood and Feelings Questionnaire
MLPA	Prueba de Amplificación dependiente de Ligación Múltiple
MMT	Manual Muscle Testing
MRC	Medical Research Council
Neuro-QOL	Quality of Life in Neurological Disorders
NFI	Normed Fit Index
NPPV	Ventilación con Presión Positiva No Invasiva

NSAAS	North Star Ambulatory Assessment Scores
OMS	Organización Mundial de la Salud
ORTP	Ortésis Rodilla Tobillo Pie
OTP	Ortésis Tobillo Pie
PAUM	Potenciales de Acción de Unidad Motora
PCR	Polymerase Chain Reaction / Reacción de la Polimerasa en Cadena
PHQ	Cuestionario de Salud del Paciente
RIPS	Registro Individual de Prestación de Servicios
RMI	Rivermead Mobility Index
RNAm	Ácido Ribonucleico Mensajero
QMT	Quantitative Muscle Testing
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SDS-Zung-D	Escala Autoadministrada para Depresión de Zung
SPP	Society Pediatric Psychology
SRM	Standardized Response Mean
SRMR	Sandardized Root Mean Square Residual
TEA	Trastorno del Espectro Autista
TAA/AAA	Terapia o Actividades Asistidas por Animales
TLI	Tucker Lewis Non Normed Fit Index t
TP-PCR	Triplet Repeat Primed PRC
TTE	Ecografía Trans-Torácica
VF	Videofluoroscopia
VNI	Ventilación No Invasiva
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
WISC	Escala de Inteligencia Weschler

Aspectos de Buena Práctica Clínica

El Grupo Desarrollador de la Guía y los expertos nacionales consideran que la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular se debe hacer por equipos interdisciplinarios conformados en clínicas de enfermedades neuromusculares en las principales ciudades del país con profesionales competentes en la atención de estos pacientes que logren acumular conocimiento y experiencias, estables en las instituciones, que se vinculen a instituciones formadoras de talento humano relacionado con estos problemas de salud.

- Recomendaciones
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Rehabilitación
- Asesoría Genética

Recomendaciones

Diagnóstico

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Duchenne

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Duchenne?

1. Recomendación	
Se recomienda considerar la edad de inicio, 3.31±1.56 años, indagar por síntomas de debilidad en miembros inferiores y alteraciones motoras, así como explorar la presencia del signo de Gowers* y la pseudohipertrofia de gastrocnemios para guiar el diagnóstico clínico de DMD. *Recomendación fuerte a favor con calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

* Signo de Gowers. Usar los brazos para empujarse hacia arriba al levantarse, poniendo las manos sobre los muslos.

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Becker

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Becker?

2. Recomendación	
Se recomienda considerar la edad de inicio de los síntomas, 6.49±9.7 indagar por la presencia de mialgias, calambres, debilidad en miembros inferiores y alteraciones motoras, así como explorar la presencia de signo de Gowers* y pseudohipertrofia de gastrocnemios para guiar el diagnóstico clínico de distrofia muscular de Becker. *Recomendación fuerte a favor con calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

* Signo de Gowers. Usar los brazos para empujarse hacia arriba al levantarse, poniendo las manos sobre los muslos.

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica tipo 1

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

3. Recomendación	
Se recomienda para guiar el diagnóstico clínico de distrofia miotónica tipo 1 considerar la edad de inicio de los síntomas, 26.1±13.2 indagar por miotonía, debilidad y atrofia de músculos faciales y masticatorios, debilidad de predominio en miembros superiores; disfagia y cataratas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica tipo 2

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 2?

4. Recomendación	
Se recomienda para guiar el diagnóstico clínico de distrofia miotónica tipo 2 considerar la edad de inicio de los síntomas, 39.9±14.1 indagar por miotonía, cataratas, disfagia, rigidez dolorosa, debilidad de extremidades y dolor generalizado. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en facioescapulohumeral

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular facioescapulohumeral?

5. Recomendación	
Se recomienda considerar la edad de inicio de los síntomas, 19.5 (4-60), debilidad facial y en la cintura escapular, así como explorar la presencia de los signos de Beevor*, Poly-hill** la escapula alada y la pérdida auditiva para guiar el diagnóstico clínico de distrofia facioescapulohumeral. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

* Signo de Beevor. Ascensión del ombligo, tras la anteflexión de la cabeza en decúbito supino.

* Paciente con los codos flexionados a 90 grados y los hombros en abducción entre 70 a 90 grados, se observan en esta posición múltiples bultos debido a las proyecciones óseas sobre los músculos atróficos en el ángulo superior de la escápula, la articulación acromioclavicular, los tres cuartos distales del músculo deltoides y el músculo braquioradial.

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en distrofia de cinturas

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular de cinturas?

6. Recomendación	
Se recomienda explorar la presencia de escápula alada y debilidad proximal simultánea de miembros superiores e inferiores para guiar el diagnóstico clínico de distrofia de cinturas. Se recomienda descartar otras distrofias más prevalentes con presentación clínica similar (Duchenne, Becker) para guiar el diagnóstico clínico de distrofia de cinturas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Creatina quinasa vs inmunohistoquímica con seguimiento clínico

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el valor sérico de la creatina quinasa comparado con el estándar de oro (inmunohistoquímica más seguimiento clínico), ayuda a discriminar las distrofias musculares tipo Duchenne/Becker, cinturas y facioescapulohumeral de otras enfermedades neuromusculares?

7. Recomendación	
Se recomienda el uso de la medición sérica de creatina quinasa como parte del enfoque diagnóstico inicial en pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia muscular. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Electromiografía

¿En un paciente con debilidad muscular y valores séricos de creatina quinasa altos, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene la electromiografía para el diagnóstico de enfermedad primaria de la fibra muscular?

8. Recomendación	
Se recomienda la electromiografía para el diagnóstico de enfermedad primaria de la fibra muscular en pacientes con debilidad muscular, con valores séricos de creatina quinasa altos y sin historia familiar de distrofia muscular. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑↑ ⊕⊕⊕○

Pruebas de western blot, inmunohistoquímica vs pruebas moleculares en Duchenne

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot o el estudio con inmunohistoquímica para la distrofina comparada con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?

9. Recomendación	
Se recomienda la confirmación del diagnóstico por medio de las pruebas western blot para determinación de distrofina en el músculo en pacientes con sospecha clínica por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) o por electrodiagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker, siempre y cuando exista personal entrenado en instituciones certificadas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○
En caso de no tener la posibilidad de hacer el western blot se recomienda la confirmación del diagnóstico por medio de las pruebas de inmunohistoquímica para distrofina en el músculo en pacientes con sospecha clínica, por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) o por electrodiagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker, siempre y cuando exista personal entrenado en instituciones calificadas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○
En caso de no tener la posibilidad de hacer el western blot o las pruebas de inmunohistoquímica se sugiere la utilización de la Prueba de Amplificación dependiente de Ligación Múltiple (MLPA) para detectar deleciones y duplicaciones, si estas son negativas se harán las pruebas de secuenciación del gen. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑? ⊕⊕○○

Diagnóstico de laboratorio de distrofia miotónica tipo 1

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba southern blot en sangre comparado con el estándar de oro (análisis de expansión de tripletas de DMPK 1) qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

10. Recomendación	
Se recomienda el uso de PCR* y de TP-PCR** en pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia miotónica tipo 1. Si los resultados continúan siendo dudosos se recomienda pasar al southern blot sobre ADN genómico. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○

* Polymerase Chain Reaction**Triplet Repeat Primed PCR

Diagnóstico de laboratorio de distrofia facioescapulohumeral

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular facioescapulohumeral el análisis por southern blot de repeticiones en la región D4Z4 qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia facioescapulohumeral?

11. Recomendación	
Se recomienda el análisis de repeticiones del fragmento D4Z4 mediante southern blot para evaluación diagnóstica en personas con cuadro clínico compatible con distrofia muscular facioescapulohumeral, siempre y cuando se descarten las distrofias más prevalentes (Duchenne/Becker). *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○

Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular de cinturas, las pruebas de western blot para calpaína 3, disferlina, sarcoglicanos y lamina A/C comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para diagnóstico de estas distrofias?

12. Recomendación	
Se recomienda el análisis por western blot en músculo para calpaína 3, disferlina y sarcoglicanos para confirmar el diagnóstico molecular en personas con cuadro clínico compatible con distrofia muscular de cinturas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○
13. Recomendación	
No se sugiere la realización del western blot para la lamina A/C y en caso de sospecha de laminopatía se debe realizar un estudio molecular directamente. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓↓ ⊕⊕○○

Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas tipo 2B

¿En pacientes con sospecha de disferlinopatía, la prueba de inmunoblot en sangre comparada con las pruebas moleculares que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas tipo 2B o disferlinopatía?

14. Recomendación	
No se recomienda el uso del western blot en monocitos como prueba inicial para el diagnóstico de disferlinofopatía o distrofia de cinturas tipo 2B, en pacientes con sospecha de distrofia de cinturas. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓↓ ⊕○○○
15. Recomendación	
Se sugiere el western blot en sangre cuando el fenotipo es altamente sugestivo de una disferlinopatía y no hay suficiente tejido muscular para el estudio de inmunohistoquímica o western blot en músculo. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓? ⊕○○○

Diagnóstico por inmunohistoquímica de distrofia de cinturas

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular de cinturas, el estudio inmunohistoquímico para sarcoglicanos, disferlina, caveolina 3, alfa distroglicano, laminina alfa 2, miotilina, lamina A/C, comparado con pruebas moleculares qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de estas distrofias?

16. Recomendación	
Se recomienda el análisis por inmunohistoquímica para distrofias por deficiencia de sarcoglicanos, disferlina, y cavedolina 3, en pacientes con distrofia de cinturas en quienes se haya descartado una distrofinopatía. Se recomienda el análisis por inmunohistoquímica para distroglicanos y laminina alfa 2 en pacientes con sospecha de distrofia de cinturas y epilepsia y cambios en la sustancia blanca cerebral. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○
17. Recomendación	
Se recomienda análisis por inmunohistoquímica para miotilina en distrofia de cinturas y con biopsia muscular compatible. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○
18. Recomendación	
No se recomienda el análisis por inmunohistoquímica para distrofia por Lamina A/C en pacientes con distrofia de cinturas. Se sugiere un estudio molecular. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓? ⊕○○○

Tratamiento

Tratamiento con esteroides

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne dar tratamiento con esteroides comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga, mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a dos años?

19. Recomendación	
Se recomienda el tratamiento con esteroides 0.75 mg/kg/día de prednisona o deflazacort 0.9 mg/kg/día en pacientes con distrofia muscular de Duchenne para reducir la mortalidad, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente y reducir la progresión de la escoliosis. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯
20. Recomendación	
Se sugiere analizar con pacientes y padres la continuación del tratamiento con esteroides después de perder la marcha independiente, se puede justificar su uso para preservar la fuerza en miembros superiores, reducir la progresión de la escoliosis y retardar las alteraciones respiratorias y cardíacas. Se sugiere vigilancia médica de los efectos adversos del uso a largo plazo, la cual incluye revisión periódica por oftalmología. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕◯◯◯

Tratamiento con esteroides en pacientes con Duchenne asintomáticos

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con esteroides en pacientes sin debilidad comparado con el inicio de esteroides en pacientes con debilidad, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a uno y cinco años?

21. Recomendación	
No se recomienda el tratamiento con esteroides en pacientes con distrofia muscular de Duchenne sin debilidad para reducir la mortalidad, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente; reducir la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; ni para mejorar la calidad de vida. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓↓ ⊕⊕◯◯
22. Recomendación	
Se sugiere el inicio de tratamiento con esteroides en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne de forma individualizada, según las capacidades funcionales, edad (no antes de dos años de edad), factores preexistentes, cuando se detengan los logros motores o de habilidades, o aumenten las caídas. El inicio de esteroides debe ser temprano una vez se presenten las perdidas motoras, debe ser valorado con los padres y cuidadores. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕◯◯◯

Tratamiento con esteroides intermitente vs continúo

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con deflazacort o con prednisona intermitente comparado con el tratamiento con prednisona continua, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de escoliosis, la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de cataratas o de fracturas patológicas de cadera o fracturas no vertebrales, a un año?

23. Recomendación	
Se sugiere el tratamiento intermitente con esteroides si se presentan eventos adversos como aumento de peso más del 10% del basal en tres meses, elevación de la glucosa sanguínea, aumento de la presión arterial, fracturas u otro evento intolerable para el paciente. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑? ⊕⊕◯◯

Tratamiento con ataluren

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con ataluren comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

24. Recomendación	
No se recomienda el tratamiento con ataluren en pacientes con distrofia muscular de Duchenne para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente, reducir la disnea y la fatiga. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓↓ ⊕◯◯◯

Tratamiento con creatina

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con creatina comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

25. Recomendación	
No se sugiere el uso de creatina en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente, ni para reducir la disnea y la fatiga. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓? ⊕⊕◯◯

Tratamiento con modafinilo distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con hipersomnia diurna, el tratamiento con modafinilo comparado con no darlo mejora la calidad de vida, disminuye la somnolencia diurna y no aumenta la hipertensión pulmonar, a dos meses?

26. Recomendación	
No se sugiere el uso del modafinilo en pacientes con distrofia miotónica para disminuir la somnolencia diurna o mejorar la calidad de vida. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓? ⊕◯◯◯

Dieta y Suplementos

Dieta alta en proteínas

¿En pacientes con distrofia muscular, la dieta alta en proteínas comparada con no hacer cambios en la dieta, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

27. Recomendación	
Se sugiere mantener un consumo proteico apropiado según las condiciones clínicas particulares de los pacientes con distrofia muscular, previa evaluación nutricional. La recomendación de proteínas en términos porcentuales del total de requerimientos dieteticos es: de 1 a 3 años entre el 5 - 20%, de 4 a 18 años entre 10-30% y en adultos entre 10–35%. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Uso de suplementos alimenticios

¿En pacientes con distrofia muscular el uso de suplementos como ácidos grasos, omega 3, vitamina E o selenio comparado con no usar suplementos, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

28. Recomendación	
No se recomienda suplementar selenio, ácidos grasos, omega 3, ni vitamina E en pacientes con distrofia muscular para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente; reducir la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓↓ ⊕⊕○○

Tratamiento de osteoporosis

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntomas de debilidad, el uso de esteroide con suplemento de calcio, vitamina D y bifosfonato o el uso de esteroide con suplemento de calcio y vitamina D durante un año comparado con el tratamiento con esteroide sin suplementos, reduce la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, y no vertebrales y no aumenta los síntomas de intolerancia gástrica a dos y cinco años?

29. Recomendación	
Se sugiere optimizar la ingesta de calcio en la dieta así: entre 1-3 años 700 mg/día, 4-8 años 1000 mg/día, 9-18 años 1.300 mg/día. Dar los requerimientos de vitamina D así: 0-12 meses 400-1000 UI/día hasta 2.000UI/día; 1-8 años, 600-1000 UI/día hasta 4.000 UI/día; de 9 a 18 años, 600-1000 UI/día hasta 4.000 UI/día; en mayores de 19 años 1.500 -2000 UI/día hasta 10.000 UI/ día. Se sugiere la medición de 25OH vit D y ajustar la dosis de acuerdo con esta medición. Los niveles deben estar por encima de 30 ng/ml. Lo anterior para reducir la frecuencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales, estando atento a los efectos gastrointestinales y controlando la ingesta de sodio. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕○

30. Recomendación	
No se sugiere usar bifosfonatos en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntoma de debilidad en tratamiento con esteroides para reducir la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales y no vertebrales. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓? ⊕◯◯◯

Tratamiento con células madre

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con células madre comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente y no aumenta la frecuencia de infección local y sepsis a un año?

31. Recomendación	
No se recomienda el tratamiento con células madre en pacientes con distrofia muscular de Duchenne para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente y no aumentar la frecuencia de infección local y sepsis a un año. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓↓ ⊕⊕◯◯

Indicaciones de Tratamiento Quirúrgico

Cirugía, ortésis y tratamiento expectante para la escoliosis en Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía de fijación espinal comparada con la ortésis, es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía fijación espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar el mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis >20°, la ortésis espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, a uno y tres años?

32. Recomendación	
Se sugiere la realización de cirugía de fijación espinal en pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20° para mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕◯◯◯
33. Recomendación	
No se recomienda la utilización de ortésis espinales en pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20° para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas, ni para mejorar la calidad de vida. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓↓ ⊕◯◯◯

ATA, OTP y tratamiento expectante para pie en equino en Duchenne

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con la ortésis tobillo-pie (OTP), es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

34. Recomendación	
Se sugiere la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles en niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y deformidad de pie en equino para preservar la capacidad de caminar de forma independiente sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a un año. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Fijación escapular

¿En pacientes con distrofia muscular, realizar la cirugía de fijación de la escapula comparado con no hacerlo, es más efectivo para mantener la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), funcionamiento ocupacional, mejorar la calidad de vida y disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

35. Recomendación	
Se sugiere la realización de cirugía de fijación escapular en pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral que tengan escápula alada y no logren una abducción activa >90° pero que logren una flexión de al menos 100° o más cuando se fija la escápula manualmente al tórax (maniobra de Horwitz). *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Cirugías de alargamiento tendinoso vs tratamiento expectante

¿En pacientes con distrofia muscular con o sin ambulación con contracturas articulares, las cirugías de alargamiento tendinoso comparadas con tratamiento expectante, mejoran la calidad de vida y la independencia funcional en actividades de la vida diaria básicas e instrumentales, disminuye el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

36. Recomendación	
Se sugiere la realización de cirugías de alargamiento tendinoso en pacientes con distrofia muscular y contracturas musculares, para mejorar los arcos de movimiento y prevenir las complicaciones asociadas a las contracturas. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Tratamiento con dispositivos

Uso nocturno de dispositivos de presión positiva

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos o el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocian con un aumento en la aparición neumotórax y de hemorragia de tráquea, a un año?

37. Recomendación	
Se sugiere el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria con síntomas de hipoventilación diurna (Volumen Espiratorio Forzado 1 <40% predicho, Capacidad Vital Forzada <1.250ml) o hipercapnia (CO_2 >45mmHg) o hipoxemia (O_2<92%) para reducir la mortalidad y mejorar la hipoxemia y la hipercapnia. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○
38. Recomendación	
Se sugiere el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con hipercapnia o con síndrome de apnea hipopnea del sueño, para reducir la mortalidad y mejorar la hipoxemia y la hipercapnia. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Marcapaso diafragmático

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, la implantación de un marcapaso diafragmático comparado con no hacerlo, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a infección en el área de inserción a 6 meses y un año?

39. Recomendación	
No se recomienda la implantación de un marcapaso diafragmático en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria para reducir la mortalidad, mejorar la disnea y la calidad de vida. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓↓ ⊕○○○

Dispositivos de ventilación en pacientes con distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a aparición de neumotórax ni a hemorragia de tráquea a un año?

40. Recomendación	
Se sugiere el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño para reducir la mortalidad, mejorar la disnea y la calidad de vida. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Terapia respiratoria en distrofia muscular de Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, hacer terapia respiratoria comparada con no hacerla, reduce la mortalidad y la frecuencia de infección respiratoria y mejora la calidad de vida y la disnea en un año?

41. Recomendación	
Se sugiere utilizar un protocolo de asistencia de la tos, según el estado pulmonar funcional de cada caso, basado en la medición de pico flujo de tos y/o la presión espiratoria máxima y los síntomas respiratorios para disminuir las hospitalizaciones y complicaciones en pacientes con distrofia muscular de Duchenne o Becker. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○
42. Recomendación	
Se sugiere la implementación de terapia de reclutamiento de volumen pulmonar, desde el inicio del descenso de la capacidad vital forzada por debajo del 50% de lo predicho en pacientes con distrofia muscular de Duchenne o Becker. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Rehabilitación

Ejercicio Terapéutico

¿En pacientes con distrofia muscular el ejercicio de fortalecimiento excéntrico, isométrico, isotónico o el aeróbico comparado con el cuidado usual, mejora la independencia funcional en actividades diarias (básicas e instrumentales) a uno y tres años?

43. Recomendación	
Se recomienda la realización de ejercicios de fortalecimiento submáximos y aeróbicos dentro de límites confortables en los pacientes con distrofias musculares para preservar la independencia funcional. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○
44. Recomendación	
No se recomienda la realización de ejercicios de alta resistencia, ni los excéntricos en los pacientes con distrofias musculares. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓↓ ⊕⊕○○
45. Recomendación	
Se recomienda evitar la inmovilidad prolongada en todos los pacientes con distrofias musculares para preservar la independencia funcional. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○

Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas

OTP y ORTP vs tratamiento expectante

¿En niños con distrofia muscular que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la ortésis tobillo-pie (OTP) o la ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) comparadas con el tratamiento expectante, son más efectivas para preservar la capacidad de caminar de forma independiente y mejorar la calidad de vida a uno y tres años?

46. Recomendación	
Se sugiere el uso de ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) en niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha, con el fin de prolongar el tiempo de bipedestación, la marcha asistida y reducir la gravedad de la escoliosis. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Silla de ruedas

¿En pacientes con distrofia muscular con alteración de la marcha, el uso de silla de ruedas eléctrica comparada con la silla de ruedas manual, mejora la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), la calidad de vida y el funcionamiento ocupacional a uno y tres años?

47. Recomendación	
Se recomienda el uso de silla de ruedas manual en pacientes con distrofia muscular siempre y cuando tengan postura adecuada en sedente y la fuerza necesaria en miembros superiores para propulsarla; con el fin de mantener la independencia en la ejecución de las actividades de la vida diaria. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○
48. Recomendación	
Se recomienda el uso de silla de ruedas con motor en pacientes con distrofia muscular en el momento que no puedan impulsar la silla de ruedas manual y tengan un control postural deficiente, con el fin lograr semi-dependencia en la ejecución de las actividades de la vida diaria. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○
49. Recomendación	
Se recomienda en pacientes con distrofia muscular examinar previamente la factibilidad de la prescripción de la silla de ruedas de acuerdo al transporte y las condiciones de la vivienda. Evaluar la funcionalidad, determinar las necesidades de cada paciente y realizar seguimiento periódico a la prescripción de la silla de ruedas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Intervención Psicosocial

Estrategias de terapia familia e Intervención psicológica

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, la intervención psicológica comparada con el cuidado usual, disminuye la ansiedad, la depresión y mejora la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, las estrategias de terapia de familia comparadas con el cuidado usual, disminuyen la ansiedad, la depresión y mejoran la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

50. Recomendación	
Se recomienda una intervención psicológica en los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores para prevenir la depresión, mejorar la salud mental y los síntomas relacionados con la enfermedad. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○

51. Recomendación	
Se recomiendan estrategias de terapia familiar en los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores para la buena adaptación del niño o adulto, el ajuste psicosocial y la función familiar. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯

Estrategias lúdicas y recreativas vs fisioterapia

¿En pacientes con distrofia muscular las estrategias lúdicas y recreativas comparadas con fisioterapia, mejoran la capacidad de caminar en forma independiente, la calidad de vida y el bienestar emocional?

52. Recomendación	
No se sugieren las estrategias lúdicaso recreativas en los pacientes con distrofia muscular para mejorar la capacidad de caminar en forma independiente y la calidad de vida. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓? ⊕⊕◯◯

Escalas de seguimiento

¿En pacientes con distrofia muscular las escalas funcionales comparadas con las pruebas de laboratorio o marcadores biológicos, son más precisas para evaluar el pronóstico sobre la capacidad de caminar de forma independiente, la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales) y el funcionamiento ocupacional, a uno y tres años?

53. Recomendación	
Se sugiere utilizar la escala *Muscular Dystrophy Functional Rating Scale* (MDFRS) para la evaluación clínica y de seguimiento en las distrofias musculares de Duchenne, Becker, facioescapulohumeral y de cinturas. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕◯
54. Recomendación	
Se sugiere utilizar la escala *Egen Klassifikation* (EK) para evaluar la función respiratoria en distrofia muscular de Duchenne. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕◯
55. Recomendación	
Se sugiere la escala *Muscular Dystrophy Spine Questionnaire* (MDSQ) en pacientes con distrofia muscular de Duchenne que van a ser sometidos a cirugía de columna. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕◯
56. Recomendación	
Se sugiere la *Functional disability scale for DM1 patients* para pacientes con distrofia miotónica tipo1. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕◯
57. Recomendación	
Se sugiere la escala *Pediatric Neuro-QOL* para evaluar la calidad de vida en niños con Distrofia Muscular. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕◯

Complicaciones

Cuándo está indicada la realización de una evaluación por cardiología

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, cuándo se debe hacer la evaluación por cardiología?

58. Recomendación	
Se recomienda la evaluación por cardiología pediátrica para todos los pacientes con distrofia muscular de Duchenne al momento del diagnóstico, independientemente de su estado clínico. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Electrocardiograma en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de un electrocardiograma?

59. Recomendación	
Se recomienda realizar electrocardiograma en pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker para evaluar posible afectación cardiaca cuando se realice el diagnóstico de la enfermedad. *Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○

EKG o gammagrafía de perfusión miocárdica vs RNM

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de cardiomiopatía, el ecocardiograma o gammagrafía de perfusión miocárdica comparado con la Resonancia Nuclear Magnética es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar cardiomiopatía?

60. Recomendación	
Se sugiere realizar resonancia nuclear magnética en pacientes distrofia muscular Duchenne-Becker para hacer diagnóstico de cardiomiopatía dilatada cuando se tenga sospecha diagnóstica. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Gammagrafía ventilación perfusión o gases arteriales vs espirometría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar, la gammagrafía ventilación perfusión o los gases arteriales comparada con la espirometría es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar enfermedad restrictiva pulmonar?

61. Recomendación	
Se recomienda la realización de la espirometría como prueba diagnóstica en pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○

Cuándo está indicada la realización de una polisomnografía con oximetría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne- Becker, de cinturas, miotónica cuándo está indicada la realización de una polisomnografía completa con oximetría?

62. Recomendación	
Se sugiere la realización de una polisomnografía completa con oximetría y capnografía en los siguientes casos: pacientes con distrofia muscular Duchenne/Becker, de cinturas o miotónica con síntomas de apnea del sueño o de hipercapnia, falla respiratoria, Volumen Espiratorio Forzado1 <40% predicho, Capacidad Vital Forzada <50% predicho, Capacidad Vital Forzada <1.25L y cada año cuando el paciente pierde la marcha independiente para determinar la necesidad de la ventilación no invasiva. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Polisomnografía completa vs ambulatoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne- Becker o de cinturas y sospecha de síndrome de apnea e hipopnea de sueño, la polisomnografía completa comparada con la poligrafía ambulatoria es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar apnea de sueño?

63. Recomendación	
No se sugiere la poligrafía ambulatoria en pacientes con distrofia muscular Duchenne/Becker o distrofia de cinturas y sospecha de síndrome de apnea e hipopnea de sueño para diagnosticar apnea de sueño. Se sugiere la polisomnografía completa. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓? ⊕○○○

Prueba para diagnosticar escoliosis en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne y Becker cuando está indicada la realización de una prueba para diagnosticar escoliosis?

64. Recomendación	
Se recomienda el seguimiento clínico y radiológico para diagnóstico de escoliosis en pacientes con distrofia muscular Duchenne entre los 10 a 14 años de edad, o cuando se pierda la capacidad de caminar y se requiera silla de ruedas, o cuando se observe deformidad de la columna o asimetría de la espalda en el examen físico. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○
65. Recomendación	
Se recomienda seguimiento clínico y radiológico para el diagnóstico de escoliosis en pacientes con distrofia muscular de Becker cuando se pierda la capacidad de caminar y se requiera silla de ruedas, o cuando se observe deformidad de la columna o asimetría de la espalda en el examen físico. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Osteodensitometría vs escalas FRAX/Q-FRACTURE con o sin corticoides

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor, y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker que reciben corticoides y no reciben corticoides, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

66. Recomendación	
Se sugiere realizar densitometría ósea en pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el momento del diagnóstico, al inicio del tratamiento con esteroides y cada año mientras este tratamiento continúe o tenga historia de fractura patológica. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Evaluación neuropsicológica vs test de inteligencia

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas la evaluación neuropsicológica completa comparada con la evaluación de test de inteligencia (cociente intelectual) y con evaluación psicopedagógica, mejora el rendimiento escolar?

67. Recomendación	
Se sugiere realizar prueba de inteligencia en pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas para diseñar una intervención apropiada según el contexto social y escolar específico del niño. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Evaluación siquiátrica especializada vs escalas

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica con escalas comparada con la evaluación psiquiátrica especializada, es más precisa (VP, VN, FP, FN, Sensibilidad, Especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de trastornos del afecto (ansiedad-depresión)?

68. Recomendación	
No se recomienda la evaluación clínica con escalas en pacientes con distrofia muscular, para hacer diagnóstico de depresión. Ver GPC de Depresión en Colombia *Recomendación fuerte a contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓↓ ⊕○○○

Videofaringolaringoscopia vs. videofluoroscopia deglutoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica o la videofaringolaringoscopia comparada con la videofluoroscopia deglutoria, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de disfagia y broncoaspiración?

69. Recomendación	
Se recomienda la videofaringolaringoscopia o la videofluoroscopia deglutoria en pacientes con distrofia muscular y síntomas sugestivos de disfagia. Ambas son superiores a la evaluación clínica para la determinación de la alteración de las diferentes fases de la deglución y de la broncoaspiración. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○

Pruebas informales de audición vs audiometría

¿En pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral, las pruebas informales de audición comparadas con la audiometría, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de hipoacusia?

70. Recomendación	
Se sugiere realizar audiometría en pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral de inicio en la infancia. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Asesoría Genética

Pruebas genéticas de extensión en familiares asintomáticos

¿En un familiar asintomático de un paciente con distrofia muscular de Duchenne o Becker, Miotónica tipo 1 y 2, facioescapulohumeral o de cinturas, cuáles factores (tipo de distrofia, genéticos, de expectativa obstétrica y sociales) indican la necesidad de solicitar pruebas genéticas de extensión?

71. Recomendación en distrofia muscular de Duchenne - Becker	
Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario, en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia de Duchenne-Becker. Se recomienda la realización de las pruebas de Amplificación de Ligación Múltiple (MLPA en los siguientes casos: La madre y hermanas del paciente que planean tener un embarazo *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

72. Recomendación en distrofia miotónica	
Se recomienda en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia miotónica aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario. Se recomienda la realización de las pruebas de detección de la repetición CTG en los siguientes casos: - Padre y madre del paciente que planeen tener más hijos - Hermanos y hermanas del paciente que planeen tener un embarazo *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

73. Recomendación en distrofia facioescapulohumeral	
Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia facioescapulohumeral. Se recomienda la realización de las pruebas de longitud del área D4Z4 en los siguientes casos: Padre y madre del paciente que planeen tener más hijos Personas asintomáticas con historia familiar (padres o tíos o hermanos) de la enfermedad que planean un embarazo *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

74. Recomendación en distrofia de cinturas	
Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia de cinturas. La definición de las pruebas confirmatorias y a quien hacerlas se harán de acuerdo con el caso índice. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

** Protocolo descrito en la Introducción de la Recomendación.*

I. Introducción

- Justificación
- Objetivos
- Población
- Ámbito asistencial, lugar de aplicación
- Aspectos Clínicos cubiertos por la Guía

Las distrofias musculares son enfermedades genéticas que causan debilidad y degeneración progresiva del músculo. La palabra distrofia viene del griego “dis” que significa difícil o defectuoso y “trof” de nutrición. Las distrofias musculares son causadas por anormalidades en las proteínas relacionadas con la membrana muscular y existen más de 60 formas de distrofias que varían tanto en la edad de inicio, progresión y patrón de músculos afectados como en la naturaleza misma del defecto. Algunos tipos de distrofia afectan el corazón y secundariamente pueden hacerlo con la función pulmonar y de otros órganos.

Las distrofias musculares de Duchenne y Becker son las formas más comunes de la infancia con una frecuencia de 1:3.500 para la de Duchenne y de 1:20.000 para la de Becker. La Distrofia Miotónica tipo 1 o enfermedad de Steinert, tiene una incidencia estimada de 1/8.000 y la tipo 2 o Miopatía Miotónica Proximal o Síndrome de Ricker, una prevalencia calculada de 1/20.000 y es, en general, la distrofia muscular más común en los adultos con una frecuencia conjunta de 1: 100.000. La distrofia muscular facioescapulohumeral tiene una prevalencia de 7/100.000 y la de cinturas de 5-70/millón de habitantes. Las distrofias musculares se pueden clasificar de acuerdo a su mecanismo de transmisión genética en autosómicas dominantes o recesivas y en las ligadas al cromosoma X. También se puede hacerlo con base en la deficiencia estructural y funcional del complejo proteico como: distrofinopatías (Distrofia muscular de Duchenne y Becker), laminopatía, sarcoglicanopatías, fukupatia, pompatía, disferlinopatías, calpainopatías, miotilinopatías y caveoilinopatías.

Las Distrofias pueden afectar diferentes etapas de la vida. El inicio de la enfermedad varía según el tipo de distrofia; puede ser congénita, en la infancia o en la adultez entre los 20 y 30 años de edad, e incluso puede tener manifestaciones clínicas tan leves que solo se consulta por la enfermedad hasta la senectud. En algunos casos se puede presentar el fenómeno de anticipación, es decir, las manifestaciones clínicas pueden ocurrir más tempranas en los hijos que en sus padres; o mutaciones espontáneas, como en la tipo Duchenne, que se presentan en niños que no tienen historia familiar de la enfermedad. Según la alteración genética hay una gran variabilidad en las manifestaciones clínicas de la enfermedad y por ello puede ser difícil identificarla tempranamente. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica, apoyado por los hallazgos de laboratorio como los niveles de creatinquinasa, el electrodiagnóstico, la biopsia muscular y el diagnóstico molecular. Algunas de las complicaciones asociadas a las distrofias requieren además pruebas diagnósticas específicas como el electrocardiograma, la ecocardiografía, la polisomnografía, la espirometría, los gases arteriales y la evaluación neuropsicológica, entre otros. Las distrofias musculares de Duchenne y Becker son autosómicas recesivas ligadas al cromosoma X con mutación del gen X-linked DMD, el cual codifica para la distrofina conllevando a una ausencia de esta en los músculos de los pacientes con Duchenne y a una disminución en los de Becker. Existe una alta tasa de mutaciones espontáneas, así que muchos niños con Duchenne no tienen historia familiar de la enfermedad (1).

Los síntomas son similares pero aparecen en forma más temprana en la de Duchenne con retardo en la adquisición de habilidades motoras, luego aparecen las caídas frecuentes y la marcha en la punta de los pies. Se aprecian dificultades para levantarse de una silla o del piso y para correr, la debilidad del glúteo medio lleva a una marcha de Trendelenburg y además se observa la pseudohipertrofia de los músculos gastrocnemios. En la distrofia de Becker los síntomas pueden iniciar después de la segunda década o tan tarde como los 25 años y tiene sobrevida mayor (2-4). La CPK está marcadamente elevada y 40% de los pacientes puede tener afectación cardiaca y algunos cognitiva (1-2, 5).

La distrofia miotónica tiene un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia variable y fenómeno de anticipación; se caracteriza por el fenómeno miotónico que es la incapacidad de relajar los músculos luego de una contracción muscular. La enfermedad inicia entre los 20 y 30 años de edad y, en general, tiene una progresión lenta con expectativa de vida larga a diferencia de la distrofia muscular de Duchenne y Becker (6). La distrofia miotónica puede afectar no solo el músculo sino el sistema nervioso central y otros órganos como corazón, glándulas suprarrenales y la tiroides, los ojos y tracto gastrointestinal (7) Se presenta en dos formas: la DM tipo 1 o enfermedad de Steinert, por alteración del cromosoma 19, y la tipo 2 ligada al cromosoma 3 (8-9).

La distrofia facioescapulohumeral afecta a pacientes entre la segunda y tercera décadas de la vida. Afecta inicialmente los músculos faciales y la debilidad, a diferencia de otras distrofias, es asimétrica y no afecta los músculos extra oculares y faríngeos. La debilidad del hombro es un síntoma común. Se presentan además manifestaciones extra musculares como la pérdida de audición en 75% de los pacientes, telangiectasias retinianas en 60%, enfermedad respiratoria restrictiva en 1% y trastornos respiratorios del sueño en 34% (10) La expectativa de vida es normal, pero algunos pacientes pueden terminar gravemente discapacitados (11) .

Las distrofias de cinturas (DC o LGMD por su sigla en inglés) son un grupo de trastornos que han sido agrupados históricamente por compartir la característica clínica predominante de la debilidad en la cintura escapular y pélvica, aunque esta característica clínica no es exclusiva de las DC. La clasificación de las DC contiene trastornos genéticamente definidos donde existe una amplia heterogeneidad de presentación y afectación muscular, esto es particularmente cierto para algunos de los trastornos de carácter dominante en la clasificación de DC, como el caso de LGMD1A donde mutaciones de la miotilina se asocian a miopatías miofibrilares, LGMD1B donde las mutaciones de la lamina A/C pueden causar un amplio rango de síntomas y LGMD1C en la que la presentación clínica incluye hiperckemia, mialgias y miopatía distal. Las bases moleculares de la enfermedad son altamente heterogéneas. El proceso de identificación de genes en LGMD ha llevado a una clasificación que incluye tres genes conocidos causantes de una enfermedad autosómica dominante (12) y once genes causantes de una enfermedad autosómica recesiva (13) .

La edad de inicio varía entre los diferentes subtipos y entre los pacientes con la misma mutación; sin embargo, suele ser entre la primera y segunda década de la vida pero se han reportado casos de paciente con inicio a los 50 años. La forma recesiva (80%) es más frecuente que la dominante (14) y clínicamente se caracteriza por debilidad similar a la facioescapulohumeral pero sin afectación facial, la debilidad es proximal y predominante en el glúteo mayor y los aductores de la cadera. Su progresión es lenta y el uso de la silla de ruedas se requiere entre 11 y 28 años luego del inicio de los síntomas (15-16).

No existe en el momento un tratamiento curativo para estas enfermedades y solo se pueden tratar algunos de sus síntomas, por ello se requiere una aproximación multidisciplinaria enfocada en medidas preventivas e intervenciones activas para las alteraciones primarias y secundarias, para cambiar su historia natural y mejorar la función, la calidad de vida y la longevidad. Esta variabilidad de la clínica, la progresión y el tratamiento, hacen necesarias recomendaciones basadas en la mejor evidencia clínica disponible y en la racionalización de costos para mejorar la calidad de atención en salud y promover el desarrollo del país

con miras a lograr una detección temprana, atención integral, seguimiento, rehabilitación y consejería genética de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne, Becker, Miotónica, facioescapulohumeral y de cinturas.

1. Justificación

En Colombia, la Ley1392 de 2010 (1) reconoce a las enfermedades huérfanas como un problema de especial interés en salud debido a su baja prevalencia en la población pero con un elevado costo de atención. Por ello establece un mecanismo de aseguramiento diferente al utilizado para las enfermedades generales dentro del Sistema General de Seguridad Social en Salud, procesos de atención especializados y un componente de seguimiento administrativo, tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano a la población que padece este tipo de enfermedades huérfanas y a sus cuidadores. En este grupo de enfermedades se incluyen los diferentes tipos de distrofias musculares (Código Cie 10: R63.8).

Esta Ley en su artículo 6º, define como un deber del Gobierno Nacional, establecer las directrices, criterios y procedimientos de diagnóstico y tratamiento de los pacientes que padezcan enfermedades huérfanas identificadas como tal, a través de las guías de atención que publique el Ministerio de Salud y Protección Social, con la metodología aprobada, basadas en evidencias y con orientaciones para su implementación.

En la búsqueda general se encontraron varias guías, algunas basadas en evidencia, pero la mayoría desarrolladas por consenso de expertos sobre temas específicos de la distrofia muscular de Duchenne y Becker, y algunas sobre distrofia miotónica. También se encontraron guías sobre el tratamiento, las complicaciones, la rehabilitación y el cuidado sicosocial. Muchas de ellas se enfocan en aspectos específicos y no constituyen guías de tratamiento integral.

Luego de consultar las bases de datos LILACS, MEDLINE, EMBASE no se encontraron guías sobre el tema en el país ni en América Latina. En el país existe gran variabilidad en el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de estos pacientes. No hay grupos interdisciplinarios para el trabajo conjunto con estos pacientes, ni clínicas de atención de enfermedades neuromusculares. Una gran proporción de pacientes no son diagnosticados adecuadamente y en forma oportuna, en muchas ocasiones reciben otros tratamientos no indicados debido a la ausencia de un diagnóstico claro. No existen en el país centros de atención integrados para el diagnóstico de estas enfermedades, laboratorios que hayan desarrollado todas las pruebas de patología necesarias para el diagnóstico de estas enfemedades, probablemente debido a que no hay centros de referencia, el montaje de estas pruebas es costoso y el hecho de ser enfermedades raras no garantiza que los laboratorios hacer sostenibles estos métodos, por lo anterior se necesitan centros de referencia.

No existen pautas para el tratamiento médico y menos aun el tratamiento quirúrgico. Los pacientes no acceden a las intervenciones en rehabilitación y tampoco existe consenso frente a cuáles deberían ser las intervenciones más efectivas. La mayoría de pacientes y sus cuidadores no tienen atención sicosocial para poder afrontar una situación tan compleja. No se hace asesoramineto genético a los familiares de estos pacientes. La situación mas difícil se presenta en la fragmentación de la atención y en situación del sistema actual de salud en Colombia, en elcual si no es rentable la atención de estos pacientes no se desarrollan las estrategias para hacerlo.

2. Objetivos

Objetivo General
Desarrollar de manera sistemática recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico oportuno, el tratamiento y la rehabilitación de las personas con distrofia muscular de Duchenne, Becker, miotónica, facioescapulohumeral y de cinturas, con el propósito de disminuir las complicaciones, mejorar la función y la calidad de vida.

Objetivos específicos
- Hacer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para el diagnóstico clínico y paraclínico de las Distrofias Musculares.
- Hacer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para el tratamiento y rehabilitación de las personas con Distrofia Muscular
- Hacer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para el diagnóstico, la prevención y tratamiento de las complicaciones en la distrofia muscular.
- Elaborar recomendaciones para hacer Consejería Genética a los pacientes con distrofia muscular y sus familiares.

3. Población

La Guía desarrollará recomendaciones para la atención integral de pacientes con sospecha o diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne, Becker, miotónica, facioescapulohumeral y de cinturas.
No están incluidos los pacientes con distrofias musculares congénitas (enfermedad de Ullrich, síndrome de espina rígida, enfermedad multinúcleo, distrofia muscular congénita por déficit de Merosina), ni con la distrofia muscular Emery Dreifuss.

4. Ámbito asistencial, lugar de aplicación

Servicios de baja, mediana y alta complejidad.

Usuarios
Médicos generales, médicos especialistas en pediatría, medicina física y rehabilitación, neurología clínica, neurología infantil, genética médica, cardiólogos, cardiólogos infantiles, neumólogos, neumólogos infantiles, ortopedistas, oftalmólogos, patólogos; genetistas, nutricionistas, psicólogos, enfermeras, bacteriólogos, rehabilitadores cognitivos, terapeutas físicos, ocupacionales, fonoaudiólogos, pacientes y cuidadores y los tomadores de decisiones en salud.

5. Aspectos Clínicos cubiertos por la Guía

Distrofias incluidas
Distrofia Muscular de Duchenne, Becker, miotónica, facioescapulohumeral, y de cinturas.

Diagnóstico
- Se incluyen el diagnóstico clínico, histológico, molecular y por electrodiagnóstico.
- Se incluye el diagnóstico de la insuficiencia respiratoria, de las complicaciones cardíacas, de las musculo esqueléticas como la escoliosis, las contracturas, la osteoporosis; y las complicaciones neurocognitivas, hipoacusia y disfagia.
- Se incluye el diagnóstico de los problemas sicosociales.

Tratamiento

Estas enfermedades no son curables. Se evaluarán las opciones terapéuticas que mejoren los síntomas, prolonguen el estado funcional, mejoren la calidad de vida y se evaluarán las Intervenciones sicológicas y sociales.
- Tratamientos farmacológicos como los esteroides, el ataluren, el modafinil, suplementos dietéticos, dieta, tratamientos para la osteoporosis.
- Prevención de complicaciones de la enfermedad (prevención terciaria).
- Dispositivos de presión positiva no invasivos, marcapaso diafragmático.
- Tratamiento de rehabilitación con ejercicio terapéutico
- Formulación de aditamentos, ayudas para la marcha, silla de ruedas
- Intervenciones sicosociales.

Prevención y tratamiento de las complicaciones
- Diagnóstico oportuno y tratamiento de las complicaciones cardíacas, pulmonares, cognitivas, y musculo-esqueléticas
- Indicaciones para cirugías de fijación espinal, escapular y alargamiento del tendón de Aquiles.

Seguimiento
- Escalas y pruebas de laboratorio para el monitoreo de la enfermedad

Asesoramiento genético
- Distrofia Muscular de Duchenne y Becker
- Distrofia Miotónica tipo 1 y 2
- Distrofia Fascioescapulohumeral
- Distrofias de cinturas

Aspectos clínicos no cubiertos por la Guía

No se incluyen las distrofias musculares congénitas, ni la distrofia de Emery Dreifuss.

II. Metodología

- Conformación del Grupo de Trabajo
- Formulación de las Preguntas
- Identificación y gradación de desenlaces
- Socialización del documento de alcance, objetivos, preguntas y desenlaces
- Recuperación, evaluación y síntesis de la evidencia
- Calidad de la Evidencia
- Formulación de Recomendaciones
- Participación de Pacientes

Una guía de práctica clínica es una investigación integradora realizada para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia con evaluación explícita de la efectividad, daño y costo-beneficio. Cada recomendación es la respuesta a una pregunta científica relacionada con el proceso de cuidado en salud. Las preguntas se plantean en cada uno de los aspectos del proceso de atención en salud en el que los usuarios de la guía y los pacientes, tienen que tomar decisiones con respecto a intervenciones específicas. Para la respuesta a cada pregunta se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica (búsqueda, selección, extracción de información, apreciación crítica de la calidad y elaboración de tablas de evidencia). Según las especificidades de cada pregunta, pudo ser necesario también llevar a cabo estimaciones de utilidad esperada (análisis de decisiones) y/o evaluaciones económicas (costo-efectividad; costo-utilidad).

1. Conformación del Grupo de Trabajo

Grupo Desarrollador de la Guía (GDG)

- Líder, medica fisiatra, epidemióloga clínica, con conocimiento en la metodología y desarrollo de una guías de práctica clínica (GPC). Con experiencia en el liderazgo de la GPC.
- Expertos clínicos, neurólogos clínicos y neurólogos pediatras, médicos fisiatras, con formación básica en Medicina Basada en la Evidencia.
- Expertos metodológicos, epidemiólogos Clínicos, o maestros en Ciencias Clínicas, salubristas, con experiencia en revisiones sistemáticas, metaanálisis, GPC, metodología GRADE.
- Expertos clínicos externos: Neurólogos, médicos fisiatras, fisioterapeuta terapeutas, de diferentes universidades o asociaciones científicas.
- Grupo de implementación: Personal con formación en salud pública
- Grupo de Apoyo: Bibliotecólogo, profesional en gestión de la información, empresa especializada en comunicaciones, socialización y difusión.
- Representantes de la población blanco: pacientes con distrofia muscular y sus familiares.
- Revisores externos: expertos nacionales e internacionales elegidos por la entidad financiadora.

Todas las personas involucradas hicieron Declaración de conflicto de intereses. **Ver Anexo 1.**

Formación de capital humano para el desarrollo de la GPC

Se realizaron los siguientes talleres de formación para el GDG y los expertos externos y la participación de los profesores y estudiantes de la Universidad de Antioquia, Javeriana y Nacional.

Talleres de Formación del Grupo de trabajo:

- Taller de formación de aspectos generales de cómo hacer una Guía de Práctica Clínica para todo Grupo desarrollador de la guía y los profesionales clínicos externos , aprender a plantear preguntas estructuradas, y calificación de los desenlaces.
- Taller de evaluación de calidad de una GPC mediante AGREE II, para todos los del Grupo desarrollador de la guía y profesionales clínicos externos.

- Taller sobre la metodología GRADE sobre evaluación de calidad de la evidencia y elaboración de las recomendaciones para todos los epidemiólogos clínicos y metodólogos.
- Taller con un asesor internacional de la Universidad de MacMaster para la confrontación y aprendizaje de la metodología con el análisis de algunas preguntas difíciles de las guía. **Ver Anexo 2.**

2. Formulación de las Preguntas

Con base en el alcance, propósitos y objetivos de la Guía se retomaron las preguntas genéricas y específicas inicialmente planteadas, las cuales tuvieron la perspectiva de los pacientes y diferentes participantes. A partir de las preguntas aprobadas, se re-estructuraron con la estrategia PECOT (Población, Exposición o intervención, Comparación y Desenlace (*Outcome*), Tiempo y, posteriormente para aquellas preguntas en las que se identificó un elemento económico, se adiciona el factor "R" consumo de Recursos asociados a las intervenciones en estudio, lo cual sirvió como insumo para la fase posterior de evaluación económica (17). **Ver Anexo 3.**

Priorización de preguntas para las evaluaciones económicas
Se realizó una nueva priorización de preguntas para la evaluación económica de acuerdo con el desarrollo del componente clínico. La definición de la evaluación económica se realizó con base en las preguntas y se acordó con el grupo gestor. En primer lugar, el grupo clínico y económico identificó algunas preguntas importantes para la GPC y seleccionó unas preguntas consideradas prioritarias para la evaluación económica. A continuación, se realizó un consenso no formal entre el grupo clínico y el grupo económico para definir cuales preguntas requerían una evaluación económica. Para realizar esta priorización se tuvo en cuenta los criterios como la existencia de estudios previos para el país, las diferencias entre los costos de las alternativas, la incertidumbre en la relación costo efectividad, el grado de variabilidad en la práctica clínica y el impacto esperado del cambio en la práctica sobre los costos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) y el estado de salud de la población.

3. Identificación y gradación de desenlaces

El GDG y los pacientes calificaron los desenlaces en forma independiente de acuerdo a la clasificación GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), en desenlaces críticos, importantes no críticos y los no importantes. Siendo los críticos, claves para la toma decisiones. Esto se realizó antes de iniciar la búsqueda de la literatura. El GDG registró en forma explícita el proceso de clasificación por parte de sus miembros. En esta etapa se discutió si se debían incluir desenlaces económicos. Se hizo una consulta con los pacientes involucrados en la guía sobre la importancia de los desenlaces y estos se discutieron con el grupo desarrollador de la guía (18). **Ver Anexo 4.**

4. Socialización del documento de alcance, objetivos, preguntas y desenlaces

Un primer documento realizado se puso a disposición de organizaciones como las asociaciones científicas, universidades representantes de profesionales de salud, EPSs, IPSs, pacientes, cuidadores y de otros grupos de interés mediante publicación en la página web del Ministerio de la Protección Social y de la Alianza

CINETS. Los comentarios, preguntas y aportes en este punto del proceso fueron analizados y resueltos con el GDG y el ministerio. El documento se hizo público y se mantuvo hasta que la GPC final sea presentada.

5. Recuperación, evaluación y síntesis de la evidencia

Planteamiento general de la búsqueda sistemática

Búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica publicadas y evaluación de la calidad:

Las GPCs recopiladas en la búsqueda sistemática fueron calificadas con la herramienta de AGREE II para evaluar su calidad. Esta revisión permitió tener una visión general de los principales aspectos abordados por las diferentes guías, al igual que la necesidad de enfocar nuestras recomendaciones a situaciones en las cuales no existe consenso o son prioridad para nuestro país. Las guías calificadas con alta calidad en el criterio de rigor metodológico (más del 60%) sirvieron como referencias para la búsqueda manual de la evidencia y posterior emisión de recomendaciones. La búsqueda de las guías de práctica clínica se realizó en los organismos internacionales productores y recopiladores de GPC, en las organizaciones científicas y asociaciones especializadas en el área temática y en las bases de datos especializadas. Los términos de búsqueda se adaptaron a las condiciones de cada portal, repositorio o base de datos, incluyendo términos MeSH, libres y búsquedas por temas de los sitios web de los organismos productores. Las Guías halladas fueron evaluadas con el instrumento AGREE II por parte del GDG como parte inicial del proceso de análisis de la evidencia (19). **Ver Anexo 5 y 6.**

Búsqueda sistemática de la literatura estudios primarios y secundarios:

Se estableció un plan de búsqueda fundamentado en cada una de las preguntas. Esta revisión estuvo coordinada por el líder y el bibliotecólogo del grupo y fue llevada a cabo por el GDG. Para la definición de los términos de búsqueda, se realizó un glosario construido entre el profesional en bibliotecología, los expertos clínicos y los expertos en metodología, complementado con los términos utilizados en las guías ya analizadas, utilizando términos libres e indexados, en idioma español, portugués e en inglés.

Se elaboró un protocolo de búsqueda con base en la estrategia PECOT preestablecida para cada pregunta. Se realizaron las búsquedas sistemáticas correspondientes para identificar de RSL y metaanálisis para cada pregunta, pero dada la poca evidencia disponible todos los resultados fueron evaluados por el GDG. También cada equipo de trabajo desarrolló una búsqueda manual adicional. Las estrategias empleadas y la selección de los resultados para cada pregunta se encuentran detalladas en el Anexo 7.

La búsqueda sistemática de evidencia para cada pregunta (ya redactada en forma PECOT) siguió el este procedimiento:

- Definición y selección de términos MeSH y términos libres de búsqueda con el objetivo de reunir los términos más pertinentes y comprensivos
- Definición de límites cronológicos, geográficos o idiomáticos (si los hubiere) y de las exclusiones e inclusiones por tipo de publicación.
- Definición cada una de las líneas de la estrategia sistemática de búsqueda y conformación de la estrategia de búsqueda completa.

- Prueba de la estrategia en diferentes bases de datos para verificar su efectividad y replicabilidad, correcciones, ajustes y conformación definitiva.
- Ejecución de la estrategia de búsqueda, recopilación y disposición de los resultados para el análisis del GDG.

Acompañando la búsqueda sistemática el GDG, el bibliotecólogo y los expertos realizan búsquedas manuales que pueden incluir las siguientes formas de recuperación de información relevante:

- Búsquedas abiertas y filtradas en las bases de datos seleccionadas
- Suscripción a boletín de novedades por perfil en las bases de datos seleccionadas
- Seguimiento de referencias cruzadas de las GPC y las RSL
- Seguimiento de los encabezamientos de los resultados de las GPC y las RSL
- Consulta de referencias citadas en documentos ya seleccionados
- Consulta en bibliografías y listas de distribución especializadas
- Búsquedas abiertas en buscadores Especializados del área
- Consulta a expertos para solicitar referencias recomendadas
- Búsqueda por autores (institucionales o personales) reconocidos
- Revisión de los índices y tablas de contenido de publicaciones relevantes

Principales fuentes para la búsqueda y recuperación de información:

BASICAS (generales):

- MedLine. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
- Embase. http://www.embase.com/home
- Clinical Trials. http://clinicaltrials.gov/
- LILACS. http://lilacs.bvsalud.org/
- Bireme. http://regional.bvsalud.org/php/index.php
- Current Controlled Trials. http://controlled-trials.com/

MBE (Bases de datos para Medicina Basada en la Evidencia)

- The Cochrane Library. http://www.thecochranelibrary.com/
- NHS Evidence. http://www.evidence.nhs.uk/
- UpToDate. http://www.uptodate.com/
- Clinical Evidence. http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html
- TripDatabase. http://www.tripdatabase.com/

Búsqueda de guías clínicas

- NCG National Guideline Clearinghouse. http://www.guideline.gov/
- NeLH National Electronic Library for Health. http://www.evidence.nhs.uk/
- Handbook of UK and European. http://www.eguidelines.co.uk/
- CMA Infobase. http://www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm
- Patient. http://www.patient.co.uk/guidelines.asp
- GUIA SALUD. http://www.guiasalud.es/home.asp
- AEZQ/AQuMed. http://www.leitlinien.de/leitlinien-finden/thema
- NHMRC. http://www.clinicalguidelines.gov.au/
- NICE. http://www.nice.org.uk/Guidance/Topic
- Guidelines International Network . http://www.g-i-n.net
- NZGG New Zeland Guidelines Group. www.nzgg.org.nz/index.cfm
- SING Scottish. http://www.sing.ac.uk/

Asignación de las preguntas clínicas:
Cada una de las preguntas clínicas fue asignada a los cuatro equipos de trabajo, que incluyeron al menos un experto clínico y un experto metodológico.

Síntesis de la literatura:
Se obtuvo una lista de resúmenes candidatos a ser incluidos y analizados, y de estos la bibliotecóloga realizó la búsqueda de los seleccionados, para obtener los artículos originales en texto completo para su lectura y análisis por parte de los encargados de cada pregunta. Estos artículos completos fueron leídos y analizados por los evaluadores de forma independiente, para definir su inclusión o exclusión. Las diferencias entre los evaluadores, fueron resultas en común acuerdo entre los dos.

Se eligieron inicialmente RSL y metaanálisis que aborden el tema de la pregunta, y cuando estos existan y fueron de buena calidad, de reciente publicación, y coincidían con los desenlaces de interés definidos previamente, se incluyeron en el análisis. Si no se identifico ninguna RSL, su calidad es deficiente, o los evaluadores consideran que no responde la pregunta, se revisaron todos los estudios primarios obtenidos.

Criterios de selección de la evidencia:
Se establecieron, criterios de inclusión de los artículos con respecto a diseño metodológico, población y características mínimas de calidad. Buscando inicialmente RSL y metaanálisis (estudios secundarios o agregativos), que analizan estudios primarios relacionados con la pregunta. Adicionalmente se identificaron ensayos clínicos y estudios observacionales. Inicialmente se excluyen los resúmenes de artículos no relacionados con el tema, revisiones narrativas o editoriales.

Se utilizarán los siguientes criterios de exclusión para los estudios:

- No contesta la pregunta (población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos)
- Hay mejor evidencia disponible (Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta)
- Hay evidencia más reciente. (Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos).

Para esta guía, fue necesario en algunas veces, incluir toda la evidencia relacionada con la pregunta, debido a la poca cantidad de estudios identificados en algunas preguntas, muchos de los estudios incluidos fueron series de casos, revisiones de expertos.

6. Calidad de la Evidencia

La calidad de los estudios fue medida con el sistema GRADE. La Calidad de la evidencia está relacionada con la confianza en que el efecto verdadero está cerca del efecto estimado. Por lo tanto, se definieron en cuatro niveles: muy baja, baja, moderada y alta. La puntuación se efectúa calificando cada desenlace. Las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos inician puntuando con Alta calidad (nivel 1), mientras las revisiones de estudios observacionales inician con Baja calidad (nivel 4). Los aspectos que pueden bajar la calidad son: Riesgo de sesgo, Inconsistencia de los resultados, Evidencia indirecta, Imprecisión de los resultados y Sesgo de publicación. Se disminuye un punto (-1) o dos puntos (-2), de acuerdo a la gravedad y afectación para cada aspecto. Los estudios observacionales si bien pueden bajar de calidad con los aspectos mencionados, también pueden aumentarla si incluyen algunos aspectos metodológicos favorables. Los tres aspectos que pueden aumentar la calidad de son la presencia de un tamaño del efecto grande (Riesgo Relativo RR, superior a 2.0 o inferior a 0.5); la evidencia de un gradiente de relación dosis-respuesta; y ausencia de sesgo residual o factores de confusión (20-24).

La mayor parte de la calidad de la evidencia para esta guía fue de baja o de muy baja calidad de la evidencia.

Calidad de la Evidencia			
Alta	Confianza alta en que el verdadero efecto se encuentre muy cerca del efecto estimado. Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza en el efecto estimado.	⊕⊕⊕⊕	**A**
Moderada	Confianza Moderada en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto este cerca del efecto estimado, pero hay una posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y pueden cambiar los resultados.	⊕⊕⊕◯	**B**
Baja	Confianza en la estimación del efecto es limitada: El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del efecto estimado. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza del efecto estimado y probablemente cambien los resultados.	⊕⊕◯◯	**C**
Muy Baja	Confianza muy poca en la estimación del efecto: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del efecto estimado. Cualquier estimación del efecto es incierta.	⊕◯◯◯	**D**

7. Formulación de Recomendaciones

Siguiendo el sistema GRADE, las recomendaciones fueron elaboradas de acuerdo con cuatro aspectos: la calidad de la evidencia, el balance entre los beneficios y los riesgos, los valores y preferencias y los costos.

- En cuanto a la calidad de la evidencia evaluada con los parámetros descritos, es claro que entre mejor sea la calidad, mayor es la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Considerando el balance entre riesgos y beneficios, mientras mayor sea la diferencia entre los efectos deseados e indeseados, mayor es la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Se debe tener en cuenta la importancia relativa de cada desenlace, la magnitud del efecto para dichos resultados y los intervalos de confianza para estimar dichos efectos.

- Los beneficios y por el contrario, los posibles riesgos para el paciente fueron identificados con cada uno de los estudios analizados para cada pregunta.

- En relación con los valores y preferencias de los pacientes y de otros implicados en la guía, se tuvo en cuenta que mientras más varíen estos, o mientras mayor sea la incertidumbre sobre ellos, menor es la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Para la elaboración de las recomendaciones se hizo una reunión don los pacientes y se expusieron los beneficios y daños de cada intervención y las observaciones de los pacientes fueron tenidas en cuenta al momento de dar las recomendaciones.

En cuanto a los costos, mientras mayor es el consumo de recursos de la intervención, menor fue la probabilidad de emitir una recomendación fuerte. Este ítem solo fue posible obtenerlo para las preguntas seleccionadas que incluyeran una revisión sistemática de evaluaciones económicas o para las preguntas que requirieron con evaluaciones económicas de novo. Los costos pueden ser muy variables entre diferentes sitios o países, por lo que las revisiones de evaluaciones económicas de otros países pueden no ayudan mucho al calificar la fuerza de las recomendaciones al comparar con los costos en nuestro país.

Con la evidencia y su calidad evaluada, y con base en los aspectos previamente descritos, se realizó una discusión abierta para la emitir las recomendaciones respectivas. Si no se identificó suficiente evidencia para responder una pregunta, o esta es baja o muy baja, se estableció un consenso para tomar una decisión al interior del GDG. Posteriormente se calificó la fuerza y la dirección de cada recomendación dada.

Fuerza y dirección de las recomendaciones
La fuerza de las recomendaciones se califican en cuatro categorías: Fuerte y Débil A FAVOR del uso de una intervención, Fuerte y Débil EN CONTRA de una intervención.

Fuerte: La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada, sólo una pequeña proporción no lo estaría. Las recomendaciones pueden ser aceptadas como una política de salud en la mayoría de los casos.
Débil: La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no. Los valores y preferencias pueden variar ampliamente. La decisión como política de salud amerita un debate importante y una discusión con todos los grupos de interés (18).

Fuerza de las Recomendaciones			
Fuerte a favor	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención. La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada, sólo una pequeña proporción no lo estaría.	↑↑	**1**
Fuerte en contra	Las recomendaciones pueden ser aceptadas como una política de salud en la mayoría de los casos.	↓↓	**1**
Débil a favor	La mayoría de las personas bien informadas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante no. Los valores y preferencias pueden variar ampliamente.	↑?	**2**
Débil en contra	La decisión como política de salud amerita un debate importante y una discusión con todos los grupos de interés.	↓?	**2**

8. Participación de Pacientes con Distrofia muscular y sus familias

Puntos de vista de los pacientes en las recomendaciones

Para saber el punto de vista de los pacientes y familiares, fue importante primero identificar pacientes de otras ciudades e instituciones, además de otras personas implicadas en el cuidado y/o manejo de estos. Se construyó inicialmente una encuesta local y nacional con una primera reunión general identificando la priorización de los desenlaces y su calificación en cada pregunta de la guía. Posteriormente se realizo otra reunión con preguntas acerca de las recomendaciones ya propuestas y su opinión con relación a ellas. **Ver Anexo 8.**

En el desarrollo de la Guía de práctica clínica de Distrofia muscular se invitó a participar a pacientes y sus familias con el propósito de identificar las preferencias y valores de estos respecto a los posibles desenlaces o complicaciones inherentes a su enfermedad. También se les invitó con el fin de que conocieran las diferentes alternativas de tratamiento farmacológico, quirúrgico o de rehabilitación, para que opinaran con respecto a estas y con el fin de involucrar sus opiniones y tenerlas en cuenta en el momento de hacer las recomendaciones con el grupo desarrollador de la guía (GDG).

Encuestas a grupos focales de pacientes y cuidadores en diferentes ciudades del país

Fueron construidas entre integrantes del GDG, estudiantes de medicina/maestría, economistas y el representante de los pacientes.

- La primera parte de la encuesta fue dirigida para identificar los conocimientos, percepciones y opiniones de estos con respecto a la enfermedad y a los tratamientos más usados en nuestro medio.
- La segunda parte fue destinada a la identificación de los desenlaces importantes para los pacientes con respecto a algún tipo de intervención.
- La tercera parte buscó determinar algunos de los gastos, ingresos y calidad de vida de los pacientes con el fin de incluir estos resultados en las evaluaciones económicas.

Se planteó una metodología basada en grupos focales. Previamente se conformaron los cuestionarios que fueron socializados con el GDG y los expertos nacionales. Inicialmente se citaron pacientes de distintas instituciones de salud de la ciudad de Medellín, con diferentes tipos de Distrofia muscular y en diferentes etapas de evolución de la enfermedad. Se convocaron también a sus familias o cuidadores y se realizó una charla explicativa para invitarlos a participar en forma voluntaria; los pacientes estaban acompañados por un facilitador. La importancia de los desenlaces fue evaluada tanto por los pacientes como por sus familiares, si el paciente no podía responder por sí mismo el cuestionario lo hacía por entrevista. Se permitió hacer observaciones que fueron tenidas en cuenta en las discusiones del GDG. Los facilitadores fueron estudiantes de pre y postgrado de Medicina, una fisioterapeuta y estudiantes de fisioterapia. Luego se repitió este proceso con un grupo de pacientes y familiares de la Asociación Colombiana de Distrofia muscular, en Bogotá.

En total 23 pacientes con distrofia muscular dieron su consentimiento para dicho trabajo, además de 5 familiares de pacientes ya fallecidos o que tenían alguna dificultad para asistir a la reunión.

Se hicieron 3 reuniones diferentes, la primera fue el 10 de Julio de 2013 en Medellín con un grupo de 6 pacientes y sus respectivos cuidadores, todos ellos de diferentes instituciones de salud de la ciudad, quienes desarrollaron los cuestionarios para evaluación de desenlaces. El 28 de Septiembre de 2013 se realizó una segunda reunión en Bogotá, con un grupo de 12 pacientes y sus cuidadores y 5 familiares solos (sin el paciente, por distintos motivos pudieron estar en la reunión). Ellos hacen parte de la Asociación Colombiana para la Distrofia Muscular y también diligenciaron las encuestas sobre desenlaces.

El 22 de Abril de 2014, se realizó una nueva reunión en Medellín, esta vez solo contamos con 5 de los primeros pacientes encuestados en esta ciudad, además de 5 nuevos grupos de paciente/cuidador(es). Durante este último encuentro el objetivo fue evaluar las recomendaciones que les expusimos como resultado del trabajo del GDG y recibir opiniones sobre estas. Inicialmente se hizo una presentación por parte de las estudiantes de pre y postgrado de medicina, explicando a los pacientes y sus acompañantes acerca de las diferentes intervenciones quirúrgicas, ortésis, sillas de ruedas, entre otras, para que se familiarizaran con estas, sus ventajas y desventajas y posteriormente respondieran un cuestionario según sus preferencias. Además se les permitió hacer sugerencias y compartir sus experiencias con dichas intervenciones. Esta última encuesta solo fue diligenciada por 10 de los 23 pacientes totales y sus acompañantes.

Resultados

Los pacientes que participaron pertenecen a centros de rehabilitación y otras instituciones de salud ubicadas en Medellín (42.8%) y Bogotá (57.2%), con edades entre 8 y 33 años y edad promedio de 16 años. El 91.3% (21) fueron de sexo masculino. El 100% de ellos pertenecientes a estratos socioeconómicos 1, 2 y 3. 56.5% estudian actualmente. Respecto al tipo de distrofia: 56.5% tienen diagnóstico de Distrofia muscular de Duchenne, 8.7% Distrofia de Becker, 8.7% distrofia de cinturas, 4.3% Distrofia Miotónica, 4.3% Distrofia facioescapulohumeral y 17.4% aún están por definir su diagnóstico específico.

En la valoración de desenlaces, en el aspecto de “complicaciones de la enfermedad o relacionadas con los tratamientos médicos”, la dificultad para respirar fue el síntoma elegido como más importante (39.1%); mientras que en “actividades de la vida diaria y calidad de vida”, caminar era para ellos la actividad más importante a pesar de su condición (60.9%).

En la evaluación de preferencias de los pacientes respecto a las recomendaciones, un 47% aceptarían el tratamiento con esteroides, el 72% preferirían realizar una cirugía para corregir la escoliosis comparado con el uso de una ortésis para corregir la postura. El 88% de los encuestados utilizarían BiPAP para mejorar la función respiratoria, 94% están de acuerdo con la realización de actividad física para mejorar la independencia en actividades de la vida diaria, 82% usarían ortésis para mejorar la capacidad de caminar de forma independiente, 100% de los pacientes prefieren una silla de ruedas motorizada, el 70.6% usaría la terapia de familia para mejorar la ansiedad y tristeza generadas por la enfermedad y finalmente un 94.1% prefiere hacer una prueba genética para descartar el riesgo de que otro familiar tenga hijos con distrofia.

Los resultados completos acerca de cada uno de los ítems calificados por el grupo de pacientes y familiares, se encuentran en el **Anexo 1**. Los resultados del trabajo con los pacientes fueron llevados a las reuniones del GDG en el momento de hacer las recomendaciones.

Referencias

1. Abbs Stephen, Tuffery Giraud Sylvie, Bakker Egbert, Ferlini Alessandra, Sejersen Thomas, Mueller Clemens. Best Practice Guidelines on Molecular Diagnostics in Duchenne/ Becker muscular dystrophies. Neuromuscular Disorders 2010; 20:422-427
2. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, Mc Donald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C, DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. LancetNeurol. 2010 Jan; 9(1): 77-93.
3. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, Mc Donald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C, DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol.2010 Feb; 9(2): 177-89.
4. Abbs Stephen, Tuffery Giraud Sylvie, Bakker Egbert, Ferlini Alessandra, Sejersen Thomas, Mueller Clemens. Best Practice Guidelines on Molecular Diagnostics in Duchenne/ Becker muscular dystrophies. Neuromuscular Disorders 2010; 20:422-427
5. Burgundera JM, Scho L, lsb J, Baetsc D. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. European Journal of Neurology 2011, 18: 207-217.
6. J RR, Daya W, Leroy B, Pecha I, Benzowa K, Ranuma L. Clinical and genetic characteristics of a five-generation family with a novel form of myotonic dystrophy (DM2). Neuromuscular Disorders (1999) 19 - 27.
7. García Planells Javier; Molano Jesús; Borrego Salud. Recomendaciones de buenas prácticas para el diagnóstico genético de la distrofia miotónica. Medicina Clínica. 2011; 136(7): 303-308.
8. Silva C, Fonseca D, Restrepo C, Contreras N, Mateus H. Deleciones en el gen de la distrofina en 62 familias colombianas: correlación genotipofenotipo para la distrofia muscular de Duchenne y Becker.Colomb Med 2004; 35: 191-198.
9. Silva C, Fonseca D, Mateus H, Contreras N, Restrepo C. Distrofia muscular de Duchenne y Becker. ActaMédicaColombiana. 2005; 30 (3)
10. Richard J.L.F. Lemmers , Suzanne O'Shea , George W. Padberg , Peter W. Lunt d, Silve`re M. van der Maarel Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: Workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlan Neuromuscular Disorders 22 (2012) 463-470
11. Rabytawil. Facioscapular Muscular Dystrophy. Neurotherapeutics. 2008 October ; 5(4): 601-606.
12. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, Mc Donald C, Pandya S, Poysky J, Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C, DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol.2010 Feb; 9(2): 177-89.
13. Jones KJ, Kim SS, North KN. Abnormalities of dystrophin, the sarcoglycans, and laminin alpha2 in the muscular dystrophies. J Med Genet. 1998 May;35(5):379-86.
14. Richard J.L.F. Lemmers , Suzanne O'Shea , George W. Padberg , Peter W. Lunt d, Silve`re M. van der Maarel Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: Workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlan Neuromuscular Disorders 22 (2012) 463-470
15. Enfermedades neuromusculares. 49 fichas. ASEM www.asem-esp.org Derechos de traducción cedidos por la AFM. I.S.B.N. 84-688-0432-0 Documento original de la AFM (Asociación Francesa contra las Miopatías) cedido a ASEM (Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares).

16. Burgundera JM, Scho L, lsb J, Baetsc D. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. European Journal of Neurology 2011, 18: 207-217.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, Alderson P, Glasziou P, Falck Ytter Y, Schunemann HJ. GRADE guidelines 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. 2011 Jan 3
18. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Vist GE, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Norris S, Guyatt GH. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence - introduction. J Clin Epidemiol. 2011 Jan 6
19. The AGREE Collaboration. Appraisal of Guidelines for Research, Evaluation (AGREE) Instrument. Septiembre 2001. Disponible en: www.agreecollaboration.org. AGREEII.
20. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW Jr, Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ.. GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - risk of bias. J Clin Epidemiol. 2011 Jan 20
21. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Djulbegovic B, Atkins D, Falck-Ytter Y, Williams JW Jr, Meerpohl J, Norris SL, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines 5: rating the quality of evidence - publication bias. J Clin Epidemiol. 2011 Aug 1
22. Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux P, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. J Clin Epidemiol. 2011 Aug 12
23. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Glasziou P, Jaeschke R, Akl EA, Norris S, Vist G, Dahm P, Shukla VK, Higgins J, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency. J Clin Epidemiol. 2011 Aug 2
24. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke R, Vist G, Akl EA, Post PN, Norris S, Meerpohl J, Shukla VK, Nasser M, Schünemann HJ; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. J Clin Epidemiol. 2011 Aug 1
25. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, Atkins D, Kunz R, Brozek J, Montori V, Jaeschke R, Rind D, Dahm P, Meerpohl J, Vist G, Berliner E, Norris S, Falck-Ytter Y, Murad MH, Schünemann HJ; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011 Aug 1.

III. Recomendaciones

- Diagnóstico
- Tratamiento
- Dieta y suplementos
- Indicaciones y Tratamiento Quirúrgico
- Tratamiento con Dispositivos
- Rehabilitación
- Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas
- Intervención Psicosocial
- Complicaciones
- Asesoría Genética

Diagnóstico

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Duchenne

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Duchenne?

1. Recomendación	
Se recomienda considerar la edad de inicio, 3.31±1.56 años, indagar por síntomas de debilidad en miembros inferiores y alteraciones motoras, así como explorar la presencia del signo de Gowers* y la pseudohipertrofia de gastrocnemios para guiar el diagnóstico clínico de DMD. *Recomendación fuerte a favor con calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

* Signo de Gowers. Usar los brazos para empujarse hacia arriba al levantarse, poniendo las manos sobre los muslos.

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X que afecta a 1 de cada 3.600-6.000 hombres nacidos vivos. Debido a la debilidad que produce en los músculos proximales, los individuos afectados pueden tener desde sutiles retardos del desarrollo motor hasta incapacidad para correr y saltar apropiadamente, se puede apreciar el signo de Gowers al levantarse del piso (usar los brazos para empujarse hacia arriba al levantarse, poniendo las manos sobre los muslos).

En la literatura se reporta que la edad promedio de diagnóstico es a los 5 años y ya para este momento las habilidades físicas pueden ser diferentes de las de otros niños. La fuerza muscular se deteriora cuando no hay tratamiento y se puede requerir del uso de silla de ruedas antes de la adolescencia. La cardiomiopatía dilatada, las complicaciones ortopédicas y la falla respiratoria pueden ocurrir en estos pacientes en la segunda década de la vida. Sin tratamiento de estas complicaciones, la edad promedio de muerte está alrededor de los 19 años.

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 1.487 registros, 21 por búsqueda sistemática y 1.466 por búsqueda manual. Ninguno de los 21 artículos de la búsqueda sistemática tuvo información relevante para responder la pregunta planteada así que se revisaron los 1.466 artículos de la búsqueda manual. Se evaluaron 1.044 resúmenes, de éstos se excluyeron 985 porque no respondían la pregunta planteada. De los 71 artículos seleccionados, se revisaron 55 (los demás no se recuperaron en texto completo) y se excluyeron 36: 18 por no proporcionar datos clínicos útiles, 16 por no contener información clínica y 2 porque el síntoma evaluado era el criterio de inclusión al estudio. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.*

Entre los 19 estudios incluidos en el análisis, se identificaron 5 estudios de corte transversal, 4 de cohorte, 1 de casos y controles, 2 ensayos clínicos, 2 de pruebas diagnósticas, 4 series de casos y 1 de desarrollo de escala. No se encontró ningún estudio que tuviera por objeto la evaluación de las propiedades operativas de los signos y síntomas clínicos frente a pruebas confirmatorias. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos*.

Descripción y análisis de la evidencia

A continuación se describen brevemente los estudios de donde se extrajo la información clínica para calcular la prevalencia de los signos y síntomas en pacientes con DMD, de tal manera que se pudiera dar respuesta a esta pregunta de la guía.

El estudio de Mazzone (1) evalúo 113 niños con DMD sin pérdida de la ambulación (Media de edad 8.2, rango 4.1-17 años). Se registró la habilidad para ejecutar la maniobra de Gowers y para mantener la marcha en 6 minutos y por 10 metros, en un seguimiento de 24 meses. Los investigadores concluyeron que el signo de Gowers aparece antes de que los niños con la enfermedad presenten alteraciones para ejecutar otras pruebas como el test de marcha de 6 minutos y que este deterioro es progresivo a los 12 y 24 meses de seguimiento.

Lerario (2) realizó un estudio longitudinal para evaluar la progresión del deterioro funcional de niños con DMD ambulantes (N=28) y controles sanos (N=13) en un periodo de 12 meses, por medio del QMT (*Quantitative Muscle Testing*) y la correlación con medidas funcionales, las puntuaciones de la escala ±NSAA (*North Star Ambulatory Assessment*) y el test de marcha de los 6 minutos.

Humbertclaude (3) realizó un estudio para evaluar la progresión de la enfermedad hacia la pérdida de la deambulación. Clasificó los pacientes en 3 grupos, de acuerdo al tiempo promedio en el que pierden la deambulación: el grupo A es en menos de 8 años desde el diagnóstico, el grupo B lo hace entre 8 y 11 años y el grupo C entre 11 y 16 años. Evaluó si las habilidades motoras: correr, subir escaleras y levantarse del piso, se correlacionaban con el tiempo en el que se pierde la ambulación. De una base de datos francesa con 2.411 pacientes eligieron a los de DMD e incluyeron una subcategoría que denominaron IMD (Intermedia). Este subgrupo lo conformaron con pacientes que perdieron la movilidad en un tiempo promedio que está entre los de DMD (definido como pérdida de la deambulación antes de los 13 años, Grupo A) y BDM (pérdida de la deambulación después de los 16 años, grupo C), aunque todos los pacientes tuvieron confirmación molecular, ellos utilizaron una clasificación clínica de acuerdo a la evolución del paciente. En total incluyeron 278 pacientes (43 en el grupo A, 146 en el grupo B y 89 en el C), encontraron que los síntomas fueron más prevalentes entre niños del grupo A que en los demás grupos.

El estudio de Wang (4) incluyó 167 pacientes con diagnóstico de DMD y BDM, atendidos en 463 hospitales en Shangai, describieron los hallazgos en pruebas genéticas, de biopsia e inmunofluorescencia y las características clínicas de 143 pacientes. En los estudios de Magri (5-6) y en el de Zhang (7), Brabec (8), Gulati (9) y Li (10) también se describieron las características clínicas y moleculares de 205, 35, 90, 102, 30 y 50 pacientes con DMD, respectivamente. Escorcio (11) realizó un estudio para desarrollar una escala de evaluación del sentarse y levantarse del piso, por ello todos los niños en el estudio tenían signo de Gowers positivo. Soltanzadeh (12), realizó una caracterización de portadores de mutaciones para DMD, muchos

pacientes sintomáticos tenían diagnóstico presuntivo de Distrofia Muscular de Becker debido al cuadro menos grave de la enfermedad.

El estudio de Swaminathan (13) correlaciona los hallazgos de 112 pacientes con diagnóstico clínico de DMD con los resultados confirmatorios por pruebas moleculares, histología e inmunohistoquímica. Por su parte Ciafaloni (14), revisó una base de datos de pacientes con diagnóstico presuntivo de DMD/BMD; de los 456 registros incluidos en el estudio, lograron recuperar información sobre síntomas iniciales de 111 pacientes. Los investigadores buscaban identificar el tiempo que se tarda en establecer el diagnóstico de DMD/BMD en niños sin historia familiar de enfermedad y lograron diferenciar la edad de inicio de los síntomas, de consulta al especialista y de diagnóstico definitivo.

El estudio de Desguerre (15) propuso un clúster de síntomas para hacer diagnóstico clínico de DMD. Los investigadores realizaron un estudio de seguimiento retrospectivo en pacientes con biopsia y prueba molecular positiva para DMD. Se incluyeron 75 pacientes libres de tratamiento con esteroides, de quienes se evaluó las funciones motoras, respiratorias, cardiacas y cognitivas (mediana de seguimiento: 10.5 años). Una serie de validación fue utilizada para poner a prueba la solidez predictiva de los criterios seleccionados; incluyendo 34 pacientes más. Los investigadores conformaron 4 subgrupos de acuerdo a los hallazgos en las funciones motoras e intelectuales: El grupo A llamado “infantil temprano” con deterioro motor e intelectual grave (20%); el grupo B denominado “clásico” con función intelectual intermedia y motora pobre (28%); el C “motor puro moderado” con inteligencia normal y deterioro motor lento (22%); y el grupo D “motor puro grave” con inteligencia normal y pobre funcionamiento motor (30%). En el grupo A los pacientes tenían una alteración respiratoria y cardiaca más grave. En cuanto a la exactitud diagnóstica, las pruebas demostraron que la combinación de ‹›edad de inicio clínico a los 2 años›› junto con ‹›retraso mental››, asignaban confiablemente a los pacientes al grupo A (sensibilidad 0.93, especificidad 0.98). La combinación de ‘’puntuación >6 en la prueba muscular manual –MMT- a los 8 años’’ junto con ‘’estado mental normal o limítrofe’’ asigna los pacientes al grupo C (sensibilidad 1, especificidad 0.94).

Los estudios de Parreira (16) para cuantificar la fuerza muscular y la habilidad motora en 26 pacientes DMD tratados con esteroides vs los no tratados y el Hussein (17) para determinar el efecto de los glucocorticoides sobre la inflamación y las células dendríticas en 18 pacientes con distrofias musculares de Duchenne, Becker y de cinturas. Ambos estudios hacen una descripción de algunas características clínicas de los pacientes incluidos. El estudio de Kim (18) tuvo como propósito correlacionar los hallazgos de infiltración grasa por resonancia magnética no cuantitativa con los signos clínicos en pacientes con DMD.

El estudio de Thong (19) es una descripción de las características clínicas, sociales y de diagnóstico de laboratorio de pacientes con DMD. Se describieron los síntomas más comunes pero no hicieron explícito cuántos pacientes los presentaron.

De la evidencia a la recomendación

Los resultados de los estudios se agrupan en las tablas 1 y 2. En la Tabla 1 se describen los promedios de edad de inicio de los síntomas según los diferentes estudios, con la respectiva medida de dispersión, y se calcula el promedio ponderado de todos ellos. Puesto que algunas investigaciones reportan una edad de inicio que puede no corresponderse con el inicio de síntomas sino más bien con la de la primera consulta

o el diagnóstico, se hizo el cálculo sólo con aquellos estudios que reportaban información clara al respecto. Así se puede observar que la edad promedio de inicio de síntomas fue 3.31 años (DE=1.56) obtenida de 7 estudios con 688 pacientes. La edad promedio de la primera consulta fue 3.84 (DE=2.02) obtenida de 3 estudios y 150 pacientes, y la edad al diagnóstico definitivo fue 5.27 años (DE=1.99) obtenida de tres investigaciones y 207 pacientes.

Debido a que ningún estudio tuvo por objeto la evaluación de las propiedades operativas de los signos y síntomas clínicos frente a pruebas confirmatorias, los desenlaces propuestos para esta pregunta (Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN) no fueron posibles de obtener, ni fueron reportados en los estudios, ni por el cálculo directo de los resultados. Así pues, fue necesario construir una matriz que agrupara los signos reportados dentro de la población estudiada y calcular la frecuencia del signo o síntoma (prevalencia). La decisión final fue reportar la prevalencia del signo o síntoma en cada estudio, la prevalencia general (después de agrupar todos los pacientes de los diferentes estudios) y la prevalencia promedio entre todas las investigaciones (Tablas 2, 3 y 4).

Los síntomas: Incapacidad para subir escaleras, para levantarse del piso y para correr; además de caídas repetidas, marcha en puntas y debilidad progresiva en los miembros inferiores, se agruparon en una sola categoría denominada debilidad de miembros inferiores y alteraciones motoras. La prevalencia de estos síntomas se reportan tanto como medida de conjunto, como para cada síntoma individual.

Los síntomas de debilidad en miembros inferiores y alteraciones motoras y las contracturas fueron los más frecuentemente reportados por los pacientes en los diferentes estudios revisados (69.7% y 80.4%, respectivamente), mientras que los signos pseudohipertrofia de gastrocnemios y Gowers fueron los más frecuentemente registrados en el examen físico de los pacientes en las distintas investigaciones incluidas (60.7% y 68.1%, respectivamente). Entre los síntomas con los cuáles comienza la enfermedad, los más frecuentes fueron los de debilidad en miembros inferiores y las alteraciones motoras (59.4%).

Para elaborar la recomendación se consideró no sólo una alta prevalencia promedio del signo o síntoma, sino además, que fuera considerado por varias investigaciones, de tal manera que fuera más confiable y menos afectado por sesgos. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Tabla 1. Edades promedio de inicio de síntomas, primera consulta y diagnóstico de DMD

Edad de inicio de los síntomas	N	Media	DE	Rango
Wang	143	3.2	1.4	1-5
Magri a	205	4	2.2	
Magri b	35	2.8	1.3	1-6
Swaminathan	101	3.1	1.44	1-6
Ciafaloni	111	2.5	1.4	0.2-6.1
Desguerre	75	3	1.86	
Hussein	18	4.9	1.3	3-7
Total	688			
Media ponderada	**3.31**		**1.56**	

Edad de la primera consulta				
Ciafaloni	111	3.6	1.7	0.2-8
Hussein	18	5.6	2.4	5-10
Thong	21	3.57	1.95	0.8-7
Total	150			
Media ponderada	**3.84**		**2.02**	
Edad del diagnóstico definitivo				
Ciafaloni	111	4.9	1.7	0.3-8.8
Desguerre	75	5.3	2.1	
Thong	21	7.11	2.16	3.41-13
Total	207			
Media ponderada	**5.27**		**1.99**	

Tabla 2. Prevalencia de pseudohipertrofia de gastrocnemios y signo de Gowers en los diferentes estudios, general y promedio

Estudio	País	N	Pseudohipertrofia de gastrocnemios	Signo de Gowers
Mazzone 2013	Italia	113		30.1%
Lerario 2012	Italia	28		100.0%
Wang 2011	China	143	90.9%	88.1%
Magri 2011 a	Italia	205		83.4%
Escorcio 2011	Brasil	30		100.0%
Zhang 2010	China	73	61.6%	23.3%
Soltanzadeh 2010	USA	15	20.0%	
Kim 2010	USA	34		88.2%
Swaminathan 2009	India	101	90.1%	
Ciafaloni 2009	USA	111	7.2%	
Brabec 2009	República Checa y Eslovaquia	102	94.1%	86.3%
Parreira 2007	Brasil	26		65.4%
Gulati 2005	India	30		16.7%
N total		**1011**	**373/545**	**546/784**
Prevalencia general			**68.4%**	**69.6%**
Prevalencia promedio			**60.7%**	**68.1%**
% negatividad del signo			**31.6%**	**30.4%**

Tabla 3. Prevalencia de síntomas reportados en los diferentes estudios, general y promedio

Síntoma	Humbert-claude 2012	Wang 2011	Soltanza-deh 2010	Swamina-than 2009	Ciafaloni 2009	Brabec 2009	N total	Preva-lencia gene-ral	Preva-lencia prome-dio	% nega-tividad del signo
	Francia	China	USA	India	USA	Repú-blica Checa y Eslo-vaquia				
N	**278**	**143**	**15**	**101**	**111**	**102**	**750**			
DEBILIDAD EN MSIS O ALTERACIONES MOTORAS	54.1%			100.0%	55.0%		302/471	63.7%	69.7%	36.3%
Incapacidad de subir escaleras	54.1%				30.6%		174/370	43.8%	42.3%	56.3%
Incapacidad para levantarse del piso	46.3%				30.6%		158/379	41.7%	38.4%	58.3%
Incapacidad para correr	41.4%				55.0%		162/355	46.5%	48.2%	53.5%
Caídas repetidas				86.1%	33.3%		124/212	58.5%	59.7%	41.5%
Caminar en puntas				44.6%	7.2%		53/212	25.0%	25.9%	75.0%
Debilidad MsIs pro-gresiva				100.0%			101/101	100.0%	100.0%	0.0%
CONTRACTURAS	99.6%	62.2%		88.1%		52.0%	475/591	80.4%	75.5%	19.6%
Contracturas		62.2%				52.0%	142/245	58.0%	57.1%	42.0%
Contractura de miem-bros inferiores	99.6%			88.1%			333/348	95.7%	93.9%	4.3%
Contractura de miem-bros superiores	96.4%						238/247	96.4%	96.4%	3.6%
OTROS SÍNTOMAS										
Mialgias			60.0%				9//15	60.0%	60.0%	40.0%
Calambres			46.7%				7//15	46.7%	46.7%	53.3%

Tabla 4. Prevalencia de síntomas iniciales reportados en los diferentes estudios, general y promedio

Síntoma inicial	Humbertclaude 2012	Magri 2011	Magri 2011	Zhang 2010	Soltan-zadeh 2010	Swaminathan 2009	Ciafaloni 2009	Desguerre 2009	Gulati 2005	N total	Prevalencia general	Prevalencia promedio	% negatividad del signo
	Francia	Italia	Italia	China	USA	India	USA	Francia	India				
N	278	205	35	73	15	101	111	75	30	923			
DEBILIDAD EN MSIS O ALTERACIONES MOTORAS	**76.6%**	**50.2%**	**26.1%**	**49.3%**	**86.7%**		**40.5%**	**86.7%**	**56.7%**	**438/724**	**60%**	**59.4%**	**39.5%**
Marcha anormal								86.7%		65/75	86.7%	86.7%	13.3%
Déficit motor			26.1%							6//23	26.1%	26.1%	73.9%
Debilidad		50.2%		49.3%	86.7%		40.5%			197/338	58.3%	56.7%	41.7%
OTROS SÍNTOMAS													
Retardo en el desarrollo	19.4%	50.2%	43.5%	21.9%	6.7%	62.4%	57.7%	32.0%		324/825	39.3%	36.7%	60.7%
Retardo del lenguaje			4.3%				18.0%			21/134	15.7%	11.2%	84.3%
Hiper CK accidental		45.9%	52.2%	31.5%				13.3%		139/376	37.0%	35.7%	63.0%

Calidad de la evidencia

La mayoría de las investigaciones son estudios observacionales, series de casos y de corte trasversal, cohortes seguidos en forma prospectiva o retrospectiva y otras modalidades de investigación, pero en ninguno evaluó las características operativas de los signos y síntomas como prueba diagnóstica. Por lo tanto, la evidencia es descriptiva e indirecta, puesto que la mayoría de los estudios no tuvieron como objeto la evaluación clínica de los pacientes con DMD. Los signos y síntomas descritos varían de una investigación a otra, la pseudohipertrofia de gastrocnemios, el signo de Gowers y los síntomas relativos a la debilidad de miembros inferiores y las alteraciones motoras fueron los más comúnmente reportados.

Efectos adversos

En ninguna de las investigaciones reporta efectos adversos del examen físico, o de explorar el signo de Gowers.

Balance entre beneficios y daños

La anamnesis y el examen físico hacen parte de la consulta habitual y no se reportan en la literatura efectos deletéreos por desarrollarla.

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Becker

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares

o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Becker?

2. Recomendación	
Se recomienda considerar la edad de inicio de los síntomas, 6.49±9.7 indagar por la presencia de mialgias, calambres, debilidad en miembros inferiores y alteraciones motoras, así como explorar la presencia de signo de Gowers* y pseudohipertrofia de gastrocnemios para guiar el diagnóstico clínico de distrofia muscular de Becker. *Recomendación fuerte a favor con calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

* Signo de Gowers. Usar los brazos para empujarse hacia arriba al levantarse, poniendo las manos sobre los muslos.

Introducción

La distrofia muscular de Becker (DMB) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X que ocurre en aproximadamente 3 a 6 de cada 100.000 nacimientos. Está caracterizada principalmente por una debilidad en los músculos proximales de los miembros inferiores. Tiene una evolución más lenta que la distrofia muscular de Duchenne y, a diferencia de ésta, la de Becker tiene una distrofina inadecuada en cantidad o calidad, mientras que la de Duchenne presenta niveles prácticamente nulos de esta proteína.

En la literatura se reporta que la edad promedio de diagnóstico es a los 12 años, pero incluso puede ocurrir más tarde. Sin tratamiento se deteriora la fuerza muscular y hacia los 25 años se puede haber perdido la marcha; aunque en algunos pacientes los síntomas pueden ser leves incluso en la vejez. La cardiomiopatía dilatada, las complicaciones ortopédicas y la falla respiratoria pueden ocurrir en estos pacientes; sin tratamiento de estas complicaciones, los pacientes pueden morir a una edad mediana.

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 1.487 registros, 21 por búsqueda sistemática y 1.466 por búsqueda manual. Ninguno de los 21 artículos de la búsqueda sistemática tuvo información relevante para responder la pregunta planteada así que se revisaron los 1.466 artículos de la búsqueda manual. Se evaluaron 1.044 resúmenes, de éstos se excluyeron 985 porque no respondían la pregunta planteada. De los 71 artículos seleccionados, se revisaron 55 (los demás no se recuperaron en texto completo) y se excluyeron 36: 18 por no proporcionar datos clínicos útiles, 16 por no contener información clínica y 7 porque sólo contenían información sobre Distrofia de Duchenne. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.*

Entre los 11 estudios incluidos en el análisis, se identificaron 5 estudios de corte transversal, 2 de cohorte, 1 ensayo clínico y 4 series de casos. No se encontró ningún estudio que tuviera por objeto la evaluación de las propiedades operativas de los signos y síntomas clínicos frente a las pruebas confirmatorias. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

La investigación de Alfano (20) evaluó la correlación entre mediciones de fuerza en miembros inferiores y medidas de desempeño funcional en 25 personas con DMB, los investigadores encontraron que todos los participantes tenían debilidad marcada en los músculos flexores y extensores de la rodilla y que esta medida se correlaciona altamente con las pruebas de desempeño funcional, incluyendo las pruebas de tiempo de caminar.

Tasca (21) evaluó por resonancia magnética los músculos de la pelvis y los miembros inferiores de 46 pacientes, clasificados de acuerdo a la gravedad de la enfermedad, desde asintomáticos hasta los que habían perdido la deambulación. Encontraron una importante afectación de los músculos glúteo máximo y medio, el aductor mayor y el bíceps femoral, siendo este patrón consistente en todos los 25 pacientes sintomáticos. En 13 de los 21 pacientes asintomáticos se observó una alteración leve de estos músculos y en 8 no hubo hallazgos. La gravedad de la afectación muscular estuvo correlacionada significativamente con la edad.

Anthony (22) conformó una cohorte de 17 pacientes elegidos exclusivamente de acuerdo a su genotipo. En la muestra se encontraban 4 pacientes asintomáticos, 12 con cuadro leve de la enfermedad y 1 con una presentación grave. Todos los pacientes tuvieron niveles de distrofina mayor al 40%. Los pacientes asintomáticos tuvieron niveles de distrofina, β-distroglicano y óxido nítrico sin tasa neuronal significativamente más altos que los pacientes sintomáticos.

En el estudio de Wang (23) se incluyeron 167 pacientes con diagnóstico de DMD y DMB, atendidos en 463 hospitales en Shangai, describieron los hallazgos en pruebas genéticas, de biopsia e inmunofluorescencia y las características clínicas de 24 pacientes con DMB. En los estudios de Magri (24-25), Zhang (26) y Brabec (27), también se describieron las características clínicas y moleculares de 115, 6, 17 y 24 pacientes con DMB, respectivamente.

El estudio de Hussein (28) fue hecho para determinar el efecto de los glucocorticoides sobre la inflamación y las células dendríticas en 18 pacientes con distrofias musculares de Duchenne, Becker y de cinturas. Ambos estudios hacen una descripción de algunas características clínicas de los pacientes incluidos.

Holtzer (29) revisó 370 historias de hombres con diagnóstico de distrofia DMD/BMD buscando asociación entre las características sociodemográficas y las edad al momento de la evaluación médica inicial, la primera medición de creatinquinasa (CK) y los análisis genéticos tempranos. Encontró que la raza negra y la etnicidad hispana son predictores para tener mayor edad al momento de la evaluación inicial, de la medición de CK y de las pruebas de ADN ($P<0.05$). Mientras que los antecedentes familiares de DMD/BMD son predictores de tener una edad más temprana para la evaluación inicial, la medición CK y las pruebas de ADN (p 0.001).

El estudio de Finsterer (30) siguió durante 10 años a 13 pacientes con Distrofia Miotónica-DM- (edades entre los 29–60 años), 5 pacientes con DMB (edades entre 23–68 años) y 9 pacientes con Miopatía Mitocondrial-MMP- (edades entre 24–73 años). El número de años promedio con la enfermedad fue de 12.6 en DM y 15.6 en DMB. Se evaluaron 45 anormalidades en los electrocardiogramas y los investigadores concluyeron que la afectación cardíaca se desarrolla más lentamente en un periodo de 10 años en los pacientes con DM y MMP que en los que tienen DMB, lo que se reflejó en el uso de medicación: 25% de los pacientes con MMP, 27% de aquellos con DM y 100% en de los que tenían DMB.

De la evidencia a la recomendación

Los resultados de los estudios se agrupan en las tablas 1 y 2. En la tabla 1 se describen los promedios de edad de inicio de los síntomas, según las diferentes investigaciones, con la respectiva medida de dispersión

y se calcula el promedio ponderado de todos ellos. Así se puede observar que la edad promedio de inicio de síntomas es 6.49 años (DE=9.7) obtenida de 6 estudios con 533 pacientes.

Debido a que ningún estudio tuvo por objeto la evaluación de las propiedades operativas de los signos y síntomas clínicos frente a pruebas confirmatorias, los desenlaces propuestos para esta pregunta (Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN) no fueron posibles de obtener, ni fueron reportados en los estudios, ni por el cálculo directo de los resultados. Así pues, fue necesario construir una matriz que agrupara los signos reportados dentro de la población estudiada y calcular su frecuencia (prevalencia). La decisión final fue reportar la prevalencia del signo o síntoma en cada estudio, la prevalencia general (después de agrupar todos los pacientes de los diferentes estudios) y la prevalencia promedio entre todas las investigaciones (Tabla 5).

Los síntomas: Incapacidad para subir escaleras, para levantarse del piso y para correr; además de caídas repetidas, marcha en puntas, debilidad progresiva en miembros inferiores y fatiga, se agruparon en una sola categoría denominada debilidad de miembros inferiores y alteraciones motoras. La prevalencia de estos síntomas se reporta tanto como medida de conjunto, como para cada síntoma individual.

Los síntomas de debilidad en miembros inferiores y alteraciones motoras fueron los reportados más frecuentemente por los pacientes en los diferentes estudios revisados (48.1%) en un rango que osciló entre 29% (25) a 76% (26). Los signos de pseudohipertrofia de gastrocnemios y Gowers fueron los más frecuentemente registrados en el examen físico de los pacientes en las distintas investigaciones incluidas (55.6% y 33.5%, respectivamente). Entre los síntomas con los cuáles comienza la enfermedad, los más frecuentes fueron calambres y mialgias (27.1% para cada uno), también fue importante la frecuencia de hallazgo accidental de CK alta como signo inicial de la enfermedad (30.6%).

Para elaborar la recomendación se consideró no sólo una alta prevalencia promedio del signo o síntoma; sino además, que fuera considerado por varias investigaciones, de tal manera que fuera más confiable y menos afectado por sesgos. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Tabla 5. Edad promedio de inicio de síntomas según estudios

Estudio	N	Media	DE	Rango
Anthony	17	10.3	13.04	2-55
Holtzer	365	4	n.d.	n.d.
Wang	24	8.7	2.3	6-18
Magri a	115	12.9	11.8	n.d.
Magri b	6	14	20	3-46
Hussein	6	8.6	1.3	7-14
Total	533			
Media ponderada	**6.49**		**9.7**	

Tabla 6.Prevalencia de signos y síntomas en los diferentes estudios, general y promedio

Síntoma	Alfano 2013	Tasca 2012	Anthony 2011	Wang 2011	Magri 2011	Magri 2011	Zhang 2010	Brabec 2009	Finsterer 2007	Total	Prevalencia general	Prevalencia promedio	% negatividad del signo
	USA	**Italia**	**UK, Italia, Ho-landa**	**China**	**Italia**	**Italia**	**China**	**República Checa y Eslovaquia**	**Viena**				
N	**25**	**46**	**17**	**24**	**115**	**6**	**17**	**24**	**6**	**280**			
Pseudohipertrofia de gastrocnemios			29%	58%			76%	58%		46/82	56.1%	55.6%	43.9%
Signo de Gowers		49%	6%	38%	20%		47%	42%	33%	73/244	29.9%	33.5%	70.1%
Demora subir o bajar escaleras mayor a 3 seg	35%									6/17	35.3%	35.3%	64.7%
Calambres			35%							6/17	35.3%	35.3%	64.7%
Contracturas			12%	21%				25%		13/65	20.0%	19.2%	80.0%
DEBILIDAD EN MSIS O ALTERACIONES MOTO-RAS COMO SÍNTOMA INICIAL			47%		29%	40%	76%			56/154	49.1%	48.1%	50.9%
Dificultad para caminar			6%							1/17	5.9%	5.9%	94.1%
Dificultad para correr			6%							2/17	11.8%	11.8%	88.2%
Caminar en puntas			6%							1/17	5.9%	5.9%	94.1%
Caídas			6%							1/17	5.9%	5.9%	94.1%
Debilidad					29%		76%			46/132	34.8%	52.6%	65.2%
Déficit motor						40%				2/5	40.0%	40.0%	60.0%
Fatiga			18%		16%					21/132	15.9%	16.6%	84.1%
OTROS SÍNTOMAS INI-CIALES													
Calambres			18%		37%					45/132	34.1%	27.1%	65.9%
Retardo del desarrollo			6%							1/17	5.9%	5.9%	94.1%
Mialgias			18%		37%					45/132	34.1%	27.1%	65.9%
Hallazgo accidental de CK alta			24%		27%	60%	12%			40/154	26.0%	30.6%	74.0%

Calidad de la evidencia
La mayoría de las investigaciones son estudios observacionales, series de casos y de corte transversal. En ninguno se evaluaron las características operativas de los signos y síntomas como prueba diagnóstica, por lo tanto la evidencia es meramente descriptiva e indirecta, puesto que la mayoría de los estudios no tuvieron como objeto la evaluación clínica de los pacientes con DMB. Los signos y síntomas descritos varían de una investigación a otra, la pseudohipertrofia de gastrocnemios, el signo de Gowers, el hallazgo accidental de CK alta y los síntomas relativos a la debilidad de miembros inferiores y las alteraciones motoras fueron los más comúnmente reportados.

Efectos adversos
En ninguna de las investigaciones reporta efectos adversos del examen físico, o de explorar el signo de Gowers.

Balance entre beneficios y daños
La anamnesis y el examen físico hacen parte de la consulta habitual y no se reportan en la literatura efectos deletéreos por desarrollarla.

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica tipo 1

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

3. Recomendación	
Se recomienda para guiar el diagnóstico clínico de distrofia miotónica tipo 1 considerar la edad de inicio de los síntomas, 26.1±13.2 indagar por miotonía, debilidad y atrofia de músculos faciales y masticatorios, debilidad de predominio en miembros superiores; disfagia y cataratas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Introducción
Las distrofias miotónicas (DM) son las distrofias musculares más comunes en el adulto y se pueden manifestar a cualquier edad. La distrofia miotónica tipo 1 (DM 1) resulta de una repetición inestable del trinucleótido CTG en el gen que codifica la proteína quinasa miotónica localizada en el cromosoma 19q13.3 (31). La distrofia miotónica tipo 2 (DM 2) se debe a una repetición inestable de 4 nucleótidos CCTG en el intrón 1 de CNBP/ZNF9 en el cromosoma 3q21.3 (32). La evidencia sugiere que las manifestaciones de ambas DM I y DM II resultan de una regulación anormal del "*splicing*" alternativo y toxicidad del RNA (33). Las manifestaciones de las DM 1 y DM 2 incluyen herencia dominante, miotonía, debilidad muscular, cataratas y complicaciones sistémicas que involucran el cerebro, el musculo liso, el sistema cardiovascular y endocrino (34). Ejemplos de estos efectos incluyen la hipersomnia, los defectos de conducción cardiacos, la resistencia a la insulina y complicaciones anestésicas (35).

Fundamentación de la evidencia

Se evaluaron 396 resúmenes, de éstos se excluyeron 377 por diversas razones: estudio en modelo animal (1 registro), reportes de caso (16 registros) y porque no respondían la pregunta de investigación (360). *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* De los 19 artículos seleccionados, se revisaron todos en texto completo, se excluyeron 7 por no proporcionar datos clínicos útiles y se encontró que 9 estudios correspondían a DM tipo 1. Todos los 19 estudios incluidos en el análisis fueron estudios observacionales, 19 de corte transversal y 1 estudio de cohorte. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Chiappetta y col. en su estudio (36) identificaron 20 pacientes con DM 1 entre 1995 y 1999, con el fin de analizar y clasificar las alteraciones orofaríngeas y deglutorias en estos pacientes. Los pacientes fueron confirmados con la prueba molecular. Los pacientes se encontraban en las edades entre 12 a 53 años y eran 13 hombres y 7 mujeres. Se realizó un análisis clínico-fonoaudiológico y por fibronasolaringoscopia. Se encontraron alteraciones del sistema estomatognático en el 100 % de los pacientes, incluyendo debilidad masticatoria, en músculos de la mímica facial, alteraciones para la deglución y masticación así como alteraciones respiratorias. Se identificó también una correlación estadísticamente significativa entre la magnitud de la alteración en los músculos estomatognáticos y los antecedentes de neumonía. El 100% de los pacientes presentaron la apariencia típica de cara alargada, triangular, con la musculatura facial atrófica, también se encontró en el 100 % atrofia variable de la musculatura masticatoria y 55 % con alteraciones en la voz.

Bachmann y col. identificaron en su estudio (37) 40 pacientes confirmados genéticamente con DM 1 con el objetivo de correlacionar el estudio genético con los hallazgos imagenológicos por resonancia magnética cerebral y muscular. Los pacientes incluidos tenían un rango de edad de 5 a 63 años con un promedio de 39± 14 años, fueron 17 hombres y 23 mujeres, en 25 (62.5%) se presentaron diferentes grados de discapacidad mental y en 29 (72.5 %) síntomas de debilidad muscular. Los hallazgos de resonancia magnética cerebral (atrofia difusa, lesiones subcorticales, espacios de Wirchow-Robin amplios) correlacionan significativamente con la discapacidad mental, de igual manera los cambios musculares en la imagen se correlacionan con el grado clínico de debilidad.

El estudio de Constanzo y col. (38) estudió los hallazgos en los movimientos extra oculares de 40 pacientes con DM 1, confirmada genéticamente en 36 de ellos, encontrándose diversos grados de debilidad muscular en la totalidad de los casos. Encontró estrabismo divergente en 2 casos y 1 caso de diplopía, los autores resaltan en la evaluación y seguimiento de los pacientes la relativa ausencia de afectación de la musculatura ocular y de alteración de los movimientos sacádicos en el análisis electrooculográfico.

Hilbert (39) analizó una muestra grande de pacientes con DM 1 y 2 (n=814) reclutados en el registro nacional de Estados Unidos. Evaluó el retraso diagnóstico, los síntomas iniciales de la enfermedad y los errores diagnósticos de manera retrospectiva. Se identificaron 679 pacientes con DM 1 y 135 pacientes con DM 2, la edad promedio de inicio de la DM 1 fue de 26.1 ±13.2 (0-70) y para el caso de DM 2 de 34±14.1 (6-66). El retraso diagnóstico fue mayor para los pacientes con DM 2 (14.4±12.8) respecto a los pacientes con DM 1 (7.3±8.2; $p<0.0001$). Con respecto a los síntomas iniciales un porcentaje mayor de pacientes con DM 2 presentó debilidad en los miembros inferiores (32.6 % vs 9 %; $p<0.0001$) y la presencia de cualquier

tipo de dolor (11.1% vs 3%; p<0.0001). En contraste un grupo mayor de pacientes con DM 1 respecto a los pacientes con DM 2 presentó agarre miotónico (38.3% vs 17.8%; p<0.0001), debilidad en los brazos (19.4% vs 8.2%; p<0.0002) y debilidad facial (4.4% vs 0.7%; p=0.04) como síntomas iniciales. Aquellos pacientes con DM 1 que reportaron debilidad como primer síntoma tuvieron un retraso diagnóstico menor (6.6±8.2 años, n=214) que quienes reportaron miotonía como primer síntoma (7.6±7.6 años, n=271; p<0.02).

Douniol y col. (40) identificaron 28 pacientes confirmados molecularmente con DM 1 de inicio en la niñez, con un promedio de edad al momento del estudio de 17 ± 4.6 años (7-24 años), fueron 13 mujeres y 15 hombres. El objetivo fue caracterizar clínicamente la inteligencia y capacidad visoespacial. Encontró un puntaje global de IQ 73.6 (DE=17.55). En 12 pacientes se identificó alexitimia que es la incapacidad para expresar verbalmente las emociones, 11 presentaron déficit visoespacial grave, 10 tenían síntomas de ansiedad al examen físico, 8 déficit de atención y 4 somnolencia. Los autores concluyeron que la inteligencia en estos pacientes estaba en el límite inferior y se asociaba a déficits marcados de la capacidad visoespacial. Nitz (41) evaluó el desempeño de 40 pacientes con DM 1 para realizar la prueba de "abotonar rápido 4 botones". Los pacientes tenían confirmación molecular de la enfermedad. Encontró una asociación significativa entre la habilidad de abotonar y la fuerza de músculos proximales de los miembros superiores. La miotonía no fue un factor que afectara el desempeño de la prueba. De los 40 pacientes evaluados 16 no consiguieron abotonar cuatro botones en menos de 25 segundos, lo cual indica que fueron más lentos que el 99 % de la población normal. Diez de estos pacientes presentaban agarre miotónico (62.5%). Entre los otros 24 pacientes con DM, 18 (75%) de los que fueron capaces de abotonar los cuatro botones dentro del tiempo límite tenían agarre miotónico. Se compararon los resultados con 13 pacientes con otras enfermedades neuromusculares, mostrando que la discapacidad para abotonar rápidamente los cuatro botones no se puede atribuir solamente a la debilidad proximal, pero es una medida valida de discapacidad manual.

Estudio de Kim (42) identificó 283 pacientes con diagnóstico confirmado molecularmente de DM 1 y se evaluaron de forma retrospectiva los hallazgos clínicos y la correlación genotipo fenotipo. La información clínica solo se obtuvo en 105 pacientes. La presencia de miotonía fue el hallazgo más frecuente (80%), la debilidad muscular se presentó en 77.1% y los síntomas de debilidad facial se observaron en 51.4%. La debilidad de las extremidades mostró un patrón progresivo de distal a proximal y la debilidad proximal se encontró de manera aislada en dos pacientes; además se encontró historia familiar en 52.3 % de los pacientes. Los pacientes con debilidad muscular o disfunción del sistema nervioso central presentaban expansiones mayores de CTG que aquellos sin estos síntomas (p<0.05). La edad de inicio de los síntomas se correlacionó inversamente con el tamaño de la expansión CTG (γ=-0.422, p<0.001).

Campbell en un estudio (43) prospectivo con un seguimiento de 5 años para identificar los casos incidentes de distrofia miotónica congénita tipo 1 (DMC) identificó 121 casos con confirmación genética de 38 casos. La incidencia de DMC en Canadá es de 2.1/100000 (1/47619) nacidos vivos. 22 casos fueron el caso índice (58%). Los síntomas neonatales más comunes fueron la dificultad respiratoria y síntomas gastrointestinales. El estudio de Prendergast (44) identificó mediante el registro nacional de distrofia miotónica de los Estados Unidos 21 casos confirmados genéticamente de DM 1 quienes demostraron síntomas las primeras cuatro semanas de vida, eran 13 hombres y 8 mujeres respectivamente, con una edad promedio al tiempo de registro de 9.4 años (rango de 3-24 años). De los 21 pacientes registrados, 13 (62%) tenían otro familiar dentro del registro, 18 reportaron el diagnóstico al nacimiento o durante el primer año de vida y los tres

restantes fueron diagnosticados a la edad de 3, 7 y 18 años. Los síntomas más comunes durante el periodo neonatal fueron la debilidad muscular, la hipotonía, la dificultad respiratoria y en la alimentación. Al momento del registro los síntomas encontrados con mayor frecuencia en estos pacientes fueron la debilidad facial, problemas en el habla, síntomas de debilidad de predominio en los miembros inferiores y disfagia.

De la evidencia a la recomendación

Los resultados de los estudios se agrupan en las Tablas 7, 8 y 9. En la Tabla 7 se describe el promedio de edad de inicio de los síntomas, con la respectiva medida de dispersión. En la Tabla 8, se describen la prevalencias de los signos y síntomas reportados en cada estudio al inicio de la enfermedad para DM 1 y se hace el cálculo de la prevalencia general y la promedio. Los síntomas se agrupan en categorías (miotonía, debilidad, dolor, otros) y se reporta cada síntoma individualmente. En la Tabla 9 se agrupan los signos y síntomas reportados en los diferentes estudios al momento de la evaluación. Al inicio de la enfermedad los síntomas reportados más frecuentemente fueron el agarre miotónico (38.3%), la debilidad de brazos (19.4%) y la debilidad generalizada (10.5%), se destaca la debilidad facial desde el inicio como un elemento especifico y diferencial respecto a la DM 2. Los signos y síntomas más prevalentes al momento de la evaluación fueron la presencia de miotonía, disfagia, debilidad facial y de extremidades; además se reconocen la presencia de cataratas y alopecia frontal como elementos específicos a pesar de su baja frecuencia.

Tabla 7. Edad de inicio de los síntomas en DM tipo 1

Edad de inicio de los síntomas					
		N	**Media**	**DE**	**Rango**
Tipo 1	Hilbert 2013 a	679	26.1	13.2	(0-70)

Tabla 8. Prevalencia de signos y síntomas de DM tipo 1 al inicio de la enfermedad

Miotónica tipo 1			
Estudio		**Hilbert 2013 a**	
N		**679. n (%)**	**% negatividad del signo**
Miotonía	Agarre miotónico	260 (38.3%)	61.7
	Mandibular	28 (4.1%)	95.9
	Lengua	13 (1.9%)	98.1
	Piernas, tobillos o pies	15 (2.2%)	97.8
	Generalizada	18 (2.7%)	97.3
Debilidad	Facial	30 (4.4%)	95.6
	De brazos	132 (19.4%)	80.6
	De piernas	61 (9%)	91
	Generalizada	71 (10.5%)	89.5

Dolor	En brazos y manos	7 (1%)	99
	En piernas	8 (1.2%)	98.8
	Generalizado	6 (0.9%)	99.1
	Rigidez dolorosa (*stiffness*)		
Otros	Fatiga	24 (3.5%)	96.5
	Caídas	33 (4.9%)	95.1
	Cataratas	30 (4.4%)	95.6
	Disfagia	13 (1.9%)	98.1
	Calambres	20 (2.9%)	97.1
	Inestabilidad	18 (2.7%)	97.3
	Alteraciones del sueño	10 (1.5%)	98.5

Tabla 9. Prevalencia de signos y síntomas de DM tipo 1 al momento de la evaluación

Miotónica tipo 1									
Estudio		Prendergast 2010	Kim 2008	Lúcia 2001	Nitz 1998	Di Constanzo 1997	Bachmann 1996	**Total**	
N		21 n (%)	105 n (%)	20 n (%)	40 n (%)	40 n (%)	40 n (%)	266 n (promedio %)	% negatividad del signo
Síntomas	Miotonía		84 (80)		18 (45)			102 (62.5)	37.5
	Debilidad facial	17 (81)	54 (51.4)	20 (100)				91 (77.5)	22.5
	Debilidad en extremidades		81 (77.1)			40 (100)	29 (72.5)	150 (83.2)	16.8
	Rigidez dolorosa (stiffness)	6 (28.5)						6 (28.5)	71.5
	Cataratas		24 (42.8)*					24 (42.8)*	57.2
	Disfagia	10 (47.6)		19 (95)				29 (71.3)	28.7
	Alteraciones en la voz	13 (62)		11 (55)				24 (58.5)	41.5
	Alopecia frontal	1 (4.7)	35 (33.3)					36 (19)	81
Signos	Atrofia músculos faciales			9 (45)				9 (45)	55
	Atrofia de la lengua			6 (30)				6 (30)	70
	Atrofia de músculos masticatorios			11 (55)				11 (55)	45
	Debilidad en velo del paladar			11 (55)				11 (55)	45

* Datos disponibles en 56 pacientes

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Los estudios identificados fueron estudios observacionales. No se encontró ningún estudio que tuviera por objeto la evaluación de las propiedades operativas de los signos y síntomas clínicos frente a pruebas confirmatorias de DM 1; sin embargo, el estudio de Hilbert (9) describe clínicamente una muestra grande de pacientes con DM 1 y 2, teniéndose por objetivo el análisis del retraso diagnóstico en los pacientes.

Efectos adversos
En ninguna de las investigaciones se reportan efectos adversos del examen físico.

Balance entre beneficios y daños
La anamnesis y el examen físico hacen parte de la consulta habitual y no se reportan en la literatura efectos deletéreos por desarrollarla.

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica tipo 2

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 2?

4. Recomendación	
Se recomienda para guiar el diagnóstico clínico de distrofia miotónica tipo 2 considerar la edad de inicio de los síntomas, 39.9±14.1 indagar por miotonía, cataratas, disfagia, rigidez dolorosa, debilidad de extremidades y dolor generalizado. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Introducción
Las distrofias miotónicas (DM) son las distrofias musculares más comunes en el adulto y se pueden manifestarse a cualquier edad. La distrofia miotónica tipo 1 (DM 1) resulta de una repetición inestable del trinucleótido CTG en el gen que codifica la proteína quinasa miotónica localizada en el cromosoma 19q13.3 (45). La distrofia miotónica tipo 2 (DM 2) se debe a una repetición inestable de 4 nucleótidos CCTG en el intrón 1 de CNBP/ZNF9 en el cromosoma 3q21.3 (46). La evidencia sugiere que las manifestaciones de ambas DM I y DM II resultan de una regulación anormal del "*splicing*" alternativo y toxicidad del RNA (47). Las manifestaciones de las DM 1 y DM 2 incluyen herencia dominante, miotonía, debilidad muscular, cataratas y complicaciones sistémicas que involucran el cerebro, el musculo liso, el sistema cardiovascular y endocrino (48). Ejemplos de estos efectos incluyen la hipersomnia, los defectos de conducción cardiacos, la resistencia a la insulina y complicaciones anestésicas (49).

Fundamentación de la evidencia
Se identificaron 396 registros mediante búsqueda sistemática. Se evaluaron 396 resúmenes, de éstos se excluyeron 377 por diversas razones: estudio en modelo animal (1 registro), reportes de caso (16 registros)

y porque no respondían la pregunta de investigación (360 registros). *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* De los 19 artículos seleccionados, se revisaron todos en texto completo, se excluyeron 7 por no proporcionar datos clínicos útiles, y se encontraron 4 estudios que correspondían a DM 2. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Hilbert (49) analizó una muestra grande de pacientes con DM 1 y 2 (n=814) reclutados en el registro nacional de Estados Unidos. Evaluó el retraso diagnóstico, los síntomas iniciales de la enfermedad y los errores diagnósticos de manera retrospectiva. Se identificaron 679 pacientes con DM 1 y 135 pacientes con DM 2, la edad promedio de inicio de la DM 1 fue de 26.1±13.2 (*0-70*) y para el caso de DM 2 de 34±14.1 (*6-66*). El retraso diagnóstico fue mayor para los pacientes con DM 2 (14.4±12.8) respecto a los pacientes con DM 1 (7.3±8.2; p<0.0001). Con respecto a los síntomas iniciales un porcentaje mayor de pacientes con DM 2 presentó debilidad en los miembros inferiores (32.6 % vs 9 %; p<0.0001) y la presencia de cualquier tipo de dolor (11.1% vs 3%; p<0.0001). En contraste un grupo mayor de pacientes con DM 1 respecto a los pacientes con DM 2 presentó agarre miotónico (38.3% vs 17.8%; p<0.0001), debilidad en los brazos (19.4% vs 8.2%; p <0.0002) y debilidad facial (4.4% vs 0.7%; p=0.04) como síntomas iniciales. Aquellos pacientes con DM 1 que reportaron debilidad como primer síntoma tuvieron un retraso diagnóstico menor (6.6±8.2 años, n=214) que quienes reportaron miotonía como primer síntoma (7.6±7.6 años, n=271; p<0.02).

Estudio de George (50) caracterizó el fenotipo de 24 pacientes con DM II confirmados genéticamente en lo que respecta al dolor musculoesquelético y se establecieron comparaciones con otros desordenes musculares crónicos no inflamatorios. Los autores encontraron que los pacientes presentaban varios tipos de dolor en diferentes partes del cuerpo, siendo de predominio en las extremidades, proximal (brazos y muslos) asimétrico, irradiado e intermitente más que persistente. La exacerbación de dolor con el frío y la palpación fue frecuente en los pacientes con DM 2 pero rara en las otras miopatías. La mayoría de los pacientes no recibía medicación para el tratamiento del dolor al momento del examen. El dolor de predominio en brazos, muslos, tibial anterior, con irradiación, los periodos largos de duración del dolor: horas a días, inducido por el frío y la palpación se encontraron estadísticamente significativos para diferenciar el patrón de dolor de otras enfermedades musculares crónicas no inflamatorias.

El estudio de JW Day (51) evaluó genéticamente 379 individuos de 133 familias con DM II y en 234 pacientes se realizó una caracterización clínica. Los síntomas musculares (dolor, rigidez, miotonía y debilidad) fueron los más comúnmente reportados en los pacientes con DM II en todas las edades, así como los episodios intermitentes o episódicos de dolor muscular en adultos mayores de 50 años (63%). El patrón característico de debilidad muscular involucra flexores del cuello, extensores del codo, flexores profundos de los dedos y flexores y extensores de cadera. La debilidad facial y de los dorsiflexores del tobillo fue menos frecuente, 30% de los pacientes reportó síntomas de debilidad que se desarrolló después de los 50 años en los músculos de las caderas y la atrofia muscular se reportó en 9% de los pacientes. Los pacientes con DM II buscaron atención médica inicialmente por dolor muscular, rigidez y miotonía, antes de presentar síntomas de debilidad.

El estudio de Suokas y col. (52) identificó 93 pacientes con DM 2 confirmados genéticamente y analizó el patrón de dolor de los pacientes mediante un cuestionario. El promedio de edad fue de 53 años y 59%

fueron mujeres. La prevalencia de dolor muscular en cualquier momento de la vida fue de 76%, la sensación muscular desagradable fue del 56%, la debilidad del 72%, la rigidez muscular 70% y 61% presentaron dificultades en el inicio de los movimientos, además la calidad de vida fue menor en los pacientes con dolor y este fue más intenso en los miembros inferiores. En 30 pacientes el dolor se presentaba en las extremidades y tronco, era bilateral y simétrico en 68% de los casos, se incrementaba con el ejercicio en el 5% y con el frío en 49%, mejoraba con el calor en 62% y con reposo en 56% de los que respondieron la encuesta. Además 18% de los pacientes presentaba síntomas depresivos moderados a graves y se encontraron quejas gastrointestinales frecuentes, incluyendo dolor abdominal, diarrea, estreñimiento y disfagia.

De la evidencia a la recomendación

Los resultados de los estudios se agrupan en las tablas 10, 11 y 12. En la tabla 10 se describen los promedios de edad de inicio de los síntomas, con la respectiva medida de dispersión y se calcula el promedio ponderado. En la tabla 11 se describen las prevalencias de los signos y síntomas reportados en cada estudio al inicio de la enfermedad para DM 2 y se hace el cálculo de la prevalencia general y la promedio. Los síntomas se agrupan en categorías (miotonía, debilidad, dolor, otros) y se reporta cada síntoma individualmente. En la tabla 12 se agrupan los signos y síntomas reportados en los diferentes estudios al momento de la evaluación. Al inicio de la enfermedad los síntomas reportados más frecuentemente fueron el agarre miotónico, la debilidad generalizada y en miembros inferiores y la rigidez dolorosa. Los signos y síntomas más prevalentes al momento de la evaluación fueron la presencia de miotonía, debilidad generalizada de predominio en piernas, rigidez dolorosa y cataratas.

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Tabla 10. Edad de inicio de los síntomas

Edad de inicio de los síntomas				
	N	Media	DE	Rango
Hilbert 2013 b	135	34	14.1	(6-66)
George 2004	24	40		(15-49)
Day 2003	234	38		(13-67)
Suokas 2012	93	53		(20-80)
Total	486			
Media ponderada		39.9	14.1	

Tabla 11. Prevalencia de signos y síntomas al inicio de la enfermedad

Miotónica tipo 2					
Estudio		Hilbert 2013 b	Day 2003	Total	
N		135 n (%)	234 n (%)	369 n (% promedio)	% negatividad del signo
Miotonía	Agarre miotónico	24 (17.8)		24 (17.8)	82.2
	Piernas, tobillos o pies	9 (6.7)		9 (6.7)	93.3
	Generalizada	9 (6.7)	83 (39.7)	92 (23.2)	76.8
Debilidad	Facial	1 (0.7)		1 (0.7)	99.3
	De brazos	11 (8.1)		11 (8.1)	91.9
	De piernas	44 (32.6)		44 (32.6)	67.4
	Generalizada	17 (12.6)	81 (38.7)	98 (25.6)	74.4
Dolor	En brazos y manos	2 (1.5)		2 (1.5)	98.5
	En piernas	7 (5.2)		7 (5.2)	94.8
	Generalizado	7 (5.2)		7 (5.2)	94.8
	Rigidez dolorosa (stiffness)		33 (15.7)	33 (15.7)	84.3
Otros	Fatiga	7 (5.2)		7 (5.2)	94.8
	Caídas	8 (5.9)		8 (5.9)	94.1
	Cataratas	7 (5.2)	17 (8.1)	24 (6.6)	93.4
	Disfagia	1 (0.7)		1 (0.7)	99.3
	Calambres	6 (4.4)		6 (4.4)	95.6
	Inestabilidad	6 (4.4)		6 (4.4)	95.6
	Alteraciones del sueño	1 (0.7)		1 (0.7)	99.3

Tabla 12. Signos y síntomas al momento de la evaluación

Miotónica tipo 2						
Estudio		Suokas 2012	George 2004	Day 2003	Total	
N		93	24	234	351 n (% promedio)	% negatividad del signo
Miotonía				111 (47.4)	111 (47.4)	52.6
Debilidad facial				12 (5.1)	12 (5.1)	94.9
Debilidad en extremidades		67 (72)		146 (62.4)	213 (67.2)	32.8
Dolor	En brazos y manos		17 (70.8)		17 (70.8)	29.2
	En piernas		19 (79.2)		19 (79.2)	20.8
	Generalizado	71 (76)	23 (95.8)	56 (23.9)	150 (65.2)	34.8
	Rigidez dolorosa (stiffness)	65 (70)	7 (29.1)		72 (49.5)	50.5
Cataratas				60 (25.6)	60 (25.6)	74.4
Disfagia		17(18.3)			17 (18.3)	81.7

Calidad de la evidencia

Los estudios identificados fueron estudios observacionales. No se encontró ningún estudio que tuviera por objeto la evaluación de las propiedades operativas de los signos y síntomas clínicos frente a pruebas confirmatorias de DM 2; sin embargo el estudio de Hilbert y col. describe clínicamente una muestra grande de pacientes con DM 1 y 2, teniéndose por objetivo el análisis del retraso diagnóstico en los pacientes.

Efectos adversos

En ninguna de las investigaciones se reportan efectos adversos del examen físico.

Balance entre beneficios y daños

La anamnesis y el examen físico hacen parte de la consulta habitual y no se reportan en la literatura efectos deletéreos por desarrollarla.

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en facioescapulohumeral

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular facioescapulohumeral?

5. Recomendación	
Se recomienda considerar la edad de inicio de los síntomas, 19.5 (4-60), debilidad facial y en la cintura escapular, así como explorar la presencia de los signos de Beevor*, Poly-hill** la escapula alada y la pérdida auditiva para guiar el diagnóstico clínico de distrofia facioescapulohumeral. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

* Signo de Beevor. Ascensión del ombligo, tras la anteflexión de la cabeza en decúbito supino.
* Paciente con los codos flexionados a 90 grados y los hombros en abducción entre 70 a 90 grados, se observan en esta posición múltiples bultos debido a las proyecciones óseas sobre los músculos atróficos en el ángulo superior de la escápula, la articulación acromioclavicular, los tres cuartos distales del músculo deltoides y el músculo braquioradial.

Introducción

Las distrofias son un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas que producen atrofia y degeneración progresiva de los músculos. Algunos tipos de distrofia afectan el corazón y secundariamente pueden hacerlo con la función pulmonar y de otros órganos.

En los países occidentales la distrofia facioescapulohumeral (DFEH) es el desorden muscular hereditario más frecuente. Para esta enfermedad autosómica dominante los estudios han establecido una deleción característica (53). En el campo clínico las revisiones indican que tiene un inicio principalmente en la adolescencia con un espectro clínico variable que afecta la musculatura facial y la cintura escapular, aunque algunos pacientes presentan una afectación atípica de los miembros inferiores y movimientos extraoculares. El conocimiento de los signos y síntomas de la enfermedad constituyen elementos indispensables para la sospecha diagnóstica en casos sin historia familiar evidente.

Fundamentación de la evidencia

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos obteniéndose inicialmente 6 artículos, posteriormente de manera manual se identificaron 301 artículos, de los cuales se revisaron los resúmenes y títulos seleccionándose aquellos que potencialmente podrían responder la pregunta en estudio; de esta selección se escogieron finalmente 13 artículos de los cuales se obtuvo el artículo en texto completo. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se excluyeron 294 artículos, 201 por abordar aspectos de la enfermedad distintos a la pregunta establecida, 25 por no ser investigación clínica y 68 por ser artículos de revisión narrativa y reporte de casos. No se encontró ningún estudio que tuviera por objeto la evaluación de las propiedades operativas de los signos y síntomas clínicos frente a pruebas confirmatorias. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

El estudio de Pastorello y col. (53), que constituye una de las muestras más grandes, incluyó 122 casos de pacientes con DFEH confirmados genéticamente, la edad media de inicio fue de 23 años, 88 pacientes (72%) reportaron la debilidad clásica de la cintura escapular. Las presentaciones inusuales incluyeron pie caído en 13% y debilidad proximal de los miembros inferiores en 7%, dos casos aislados se asociaron a convulsiones infantiles y mioglobinuria. Las presentaciones clínicas con afectación de los miembros inferiores fueron más frecuentes de lo esperado por el autor.

Ki y col. (54) en análisis observacional de 4 casos encontraron afectación constante de la cintura escapular en todos los pacientes, el rango de edad de los pacientes estudiados fue de 12 a 46 años. Solo 1 de los 4

pacientes presentaba pie caído; sin embargo la debilidad proximal en los miembros inferiores se encontró en 3 de los 4. La presencia del signo de escápula alada y la dificultad para elevar los brazos se encontró en todos los pacientes y en un solo caso se presentó el signo de Beevor al examen físico.

Tamhankar y Phadke (55) en estudio observacional en la India, identificaron el perfil clínico y molecular de 12 casos, con una relación hombre: mujer de 7:5, la edad promedio del inicio de la debilidad fue 17.63 años. El patrón de debilidad más frecuentemente encontrado fue la debilidad facial asociada a debilidad de la cintura escapular con posterior progresión a abdomen y miembros inferiores; sin embargo, una forma atípica ascendente también se identificó en la cual la debilidad facial era la última en evidenciarse. Se encontró debilidad facial en 9 casos, 11 con escápula alada, 11 con el signo de Beevor, 10 con el signo de Poly-hill, 4 pacientes con debilidad del anillo pélvico y perineal y 4 con debilidad proximal de miembros inferiores, pero no se identificaron casos asociados a epilepsia.

Mostacciuolo y col. (56) en estudio observacional de 40 pacientes con prueba molecular confirmatoria identificaron que la edad promedio de los participantes era 53.9 años, 76% tenían historia familiar y 5 pacientes no presentaron debilidad facial al inicio de su sintomatología. El inicio de los síntomas se dio entre los 15 a 35 años de manera progresiva con afectación asimétrica de las extremidades.

Trevisan y col. (57) en estudio observacional con 6 pacientes confirmados molecularmente con deleciones inusualmente largas 4q35, identificaron características clínicas atípicas que incluían alteración de la función auditiva en la totalidad de los casos, retardo mental, epilepsia y alteraciones retinianas. La edad de inicio de los síntomas fue antes de los 10 años en 4 de los 6 pacientes y 3 de ellos se encontraban postrados en una silla de ruedas. También se encontró un caso con un síndrome COATS asociado.

Funakoshi y col. (58) en estudio observacional de pacientes con prueba molecular confirmatoria encontraron en 14 pacientes 9 con pérdida auditiva y 8 con retardo mental asociado y establecieron una asociación genotipo-fenotipo en la que pacientes con deleciones grandes presentaban alteraciones en el sistema nervioso central, entre las cuales se incluía epilepsia.

Chen y col. (59) en estudio con 9 pacientes con la forma infantil (inicio antes de los 10 años) de la enfermedad, confirmada genéticamente, encontraron un inicio de los síntomas entre 0.4 a 5 años, en 8 pacientes alteraciones en el fondo de ojo y pérdida auditiva, en 5 arritmias cardiacas, en 4 se identificó debilidad de la cintura escapulohumeral y en 7 defectos ventilatorios restrictivos; además, en 3 pacientes se asoció la distrofia a retardo mental y en 2 pacientes a epilepsia.

Pradhan (60) en revisión de 18 pacientes de 9 familias con DFEH identifico un inicio de los síntomas entre los 8 y 21 años de edad, debilidad inicio en la cara en 11 pacientes, 5 iniciaron con síntomas escapulares y 2 tenían dificultades para ponerse de pie, 11 pacientes presentaban debilidad facial y 17 de tenían el signo de Poly-hill. El autor reconoce la importancia clínica de este signo cuando los signos de debilidad facial son dudosos y la debilidad es predominante en los miembros inferiores.

Klinge y col. (61) describió 7 casos confirmados genéticamente con la forma infantil, que constituye aproximadamente el 4 % de los casos con fenotipo grave, encontrando alteración facial en todos los casos,

ninguno presento hipoventilación nocturna o cardiomiopatía, 4 presentaron pie caído, 6 dolor muscular de predominio en miembros inferiores, 6 estaban limitados a una silla de ruedas y 3 tenían pérdida auditiva asociada.

Shahrizaila y col. (62) en su estudio observacional encontraron la presencia del signo de Beevor en 19 de 20 pacientes confirmados genéticamente con DFEH, considerándolo relevante para el diagnóstico de las formas de presentación clínica atípica.

Yamanaka y col. (63) en estudio observacional de 151 pacientes confirmados genéticamente para DFEH encontraron signos radiológicos y electromiográficos compatibles con atrofia de la lengua en solo en 7 casos (4.6%).

De la evidencia a la recomendación

Los resultados de los estudios se agrupan en las tablas 13, 14 y 15. En la tabla 13 se describen los promedios de edad de inicio de los síntomas según los diferentes estudios y el rango de variación de los datos. Se calculó la edad promedio ponderada a partir de información de 161 pacientes en 5 estudios, esta edad fue de 19.5 años (no fue posible estimar la desviación estándar). Los rangos reportados en los estudios muestran una amplia variabilidad, desde diagnósticos realizados tan temprano como en lactantes o tan tardíamente como en la adultez media; sin embargo, en cuatro de los estudios que agrupan 36 pacientes (57-59, 61) se reporta, con una frecuencia de 95%, una edad de inicio de los síntomas antes de los 10 años. Debido a que ningún estudio tuvo por objeto la evaluación de las propiedades operativas de los signos y síntomas clínicos frente a pruebas confirmatorias, no fue posible obtener los desenlaces propuestos para esta pregunta (Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN), ni aparecen reportados en los estudios, ni por el cálculo directo de los resultados. Así pues, fue necesario construir una matriz que agrupara los signos reportados dentro de la población estudiada y calcular la frecuencia del signo o síntoma (prevalencia). La decisión final fue reportar la prevalencia del signo o síntoma en cada estudio, la prevalencia general (después de agrupar todos los pacientes de los diferentes estudios) y la prevalencia promedio entre todas las investigaciones (Tabla 14 y 15).

Los signos de debilidad facial, dificultad para la mímica facial, ptosis palpebral, escápula alada, Beevor (es considerado positivo cuando al examinar el paciente en posición supina ocurre una desviación del ombligo hacia arriba al flexionar el cuello, explicado por debilidad de los cuadrantes abdominales inferiores) y Poly-hill (es considerado positivo cuando se le solicita al paciente levantar los brazos con los codos flexionados a 90 grados y los hombros en abducción máxima entre 70 a 90 grados, se observan en esta posición múltiples bultos debido a las proyecciones óseas sobre los músculos atróficos en el ángulo superior de la escapula, la articulación acromioclavicular, los tres cuartos distales del músculo deltoides y el músculo braquioradial), fueron los más frecuentemente reportados en los distintos estudios, con una frecuencia de positividad (76.2%, 97.2%, 70.6% y 88.9%, respectivamente). La prevalencia de estos signos se reporta tanto como medida de conjunto, como para cada síntoma individualmente (Tabla 15). Adicionalmente se encontró que la proporción promedio de hombres en todos los estudios fue de 60%, oscilando entre 43% (9) y 75% (54). Los síntomas de miembros superiores se reportaron más frecuentemente que los de miembros inferiores, los de debilidad escápulo-humeral se reportaron en 4 estudios que agrupan a 174 pacientes, con una

prevalencia promedio de 69.5%. Otros síntomas como dolor muscular, convulsiones, pérdida auditiva y retardo mental, fueron menos reportados en los estudios pero con prevalencias importantes (Tabla 14).

Para elaborar la recomendación se consideró no sólo una alta prevalencia promedio del signo o síntoma, sino además, que fuera considerado por varias investigaciones, de tal manera que fuera más confiable y menos afectado por sesgos. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Tabla 13. Edad promedio de inicio de síntomas según estudios

Estudio	N	Media	Rango
Pastorello 2012	122	23	(4-60)
Chang 2008	4	16.7	(12-20)
Parag 2010	12	17.6	(10-30)
Mostaccioulo 2009*	40		
Trevisan 2008	6		
Funakoshi	14	1.8	(0-5)
Tai-Heng 2013	9	3.2	(0.4-5)
Pradhan 2002	18		(8-21)
Klinge 2006	7		(1-4.5)
Total	**232**		
Media ponderada		**19.5**	

Tabla 14. Prevalencia de síntomas en los diferentes estudios, general y promedio

ESTUDIOS	Pastorello 2012	Ki 2008	Parag 2010	Trevisan 2008	Funakoshi 1998	Heng2013	Pradhan 2002	Klinge 2006	Butz	N total	Prevalencia general	Prevalencia promedio	% de negatividad
N	122	4	12	6	14	9	18	7	39	308			
Síntomas de MsSs													
Síntomas escapulohumerales	72.1%	100.0%				44.4%			61.5%	120/174	69.0%	69.5%	31.0%
Debilidad asimétrica de miembros superiores	26.2%					33.3%				35/131	26.7%	29.8%	73.3%
Síntomas de MsIs													
Dificultad para subir o bajar escaleras		75.0%								3//4	75.0%	75.0%	25.0%
Incapacidad para levantarse del piso							11.1%			2//18	11.1%	11.1%	88.9%

Debilidad proximal de miembros inferiores	6.6%	75.0%	33.3%						5.1%	17/177	9.6%	30.0%	90.4%
Debilidad del anillo pélvico			33.3%	33.3%				100.0%		13/25	52.0%	55.6%	48.0%
Debilidad perineal			33.3%				11.1%			6//30	20.0%	22.2%	80.0%
Debilidad asimétrica de miembros inferiores	9.8%		66.7%			55.6%				25/143	17.5%	44.0%	82.5%
Otros síntomas													
Dolor muscular			75.0%					85.7%		15/19	78.9%	80.4%	21.1%
Convulsiones	2.5%			33.3%	28.6%	22.2%				11/151	7.3%	21.6%	92.7%
Pérdida auditiva				100.0%	64.3%	88.9%		42.9%		26/36	72.2%	74.0%	27.8%
Retardo mental	2.5%			33.3%	57.1%	33.3%				16/151	10.6%	31.6%	89.4%
Retardo en el desarrollo como primer síntoma	2.5%									3/122	2.5%	2.5%	97.5%
Retardo del lenguaje como primer síntoma	0.8%									1/122	0.8%	0.8%	99.2%

Tabla 15. Prevalencia de signos en los diferentes estudios, general y promedio

ESTUDIOS	Pastorello 2012	Ki 2008	Parag 2010	Trevisan 2008	CHeng 2013	Pradhan 2002	Klinge 2006	Butz 2005	Shahrizaila 2005	Yamanaka 2001	N total	Prevalencia general	Prevalencia promedio	% de negatividad
N	**122**	**4**	**12**	**6**	**9**	**18**	**7**	**39**	**20**	**151**	**388**			
Signos de debilidad facial	82.8%	75.0%	75.0%	100.0%	100.0%	61.1%	100.0%	15.4%			152/217	70.0%	76.2%	30.0%
Escápula alada		100.0%	91.7%			100.0%					33/34	97.1%	97.2%	2.9%
Signo de Beevor		25.0%	91.7%						95.0%		31/36	86.1%	70.6%	13.9%
Signo de Popeye			75.0%								9//12	75.0%	75.0%	25.0%
Signo de Poly-hill			83.3%			94.4%					27/30	90.0%	88.9%	10.0%
Atrofia de la lengua										4.6%	7/151	4.6%	4.6%	95.4%
Atrofia pectoral								5.1%			2//39	5.1%	5.1%	94.9%
Atrofia humeral		75.0%									3//4	75.0%	75.0%	25.0%
Pie caído	13.1%	25.0%		50.0%			57.1%				24/139	17.3%	36.3%	82.7%
Waddling (marcha de pato)				50.0%							3//6	50.0%	50.0%	50.0%
Hiperlordosis							100.0%				7//7	100.0%	100.0%	0.0%
Alteraciones retinianas				33.3%	88.9%		14.3%				11//22	50.0%	45.5%	50.0%

Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en distrofias de cinturas

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular de cinturas?

6. Recomendación	
Se recomienda explorar la presencia de escápula alada y debilidad proximal simultánea de miembros superiores e inferiores para guiar el diagnóstico clínico de distrofia de cinturas. Se recomienda descartar otras distrofias más prevalentes con presentación clínica similar (Duchenne, Becker) para guiar el diagnóstico clínico de distrofia de cinturas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Introducción

Las distrofias de cinturas (DC o LGMD por su sigla en inglés) son un grupo de trastornos que han sido agrupados históricamente por compartir la característica clínica predominante de la debilidad en la cintura escapular y pélvica, aunque esta característica clínica no es exclusiva de las DC. La clasificación de las DC contiene trastornos genéticamente definidos donde existe una amplia heterogeneidad de presentación y afectación muscular (64-65). Las bases moleculares de la enfermedad son altamente heterogéneas. El proceso de identificación de genes en LGMD ha llevado a una clasificación que incluye tres genes conocidos causantes de una enfermedad autosómica dominante (66) y once genes causantes de una enfermedad autosómica recesiva (67).

Fundamentación de la evidencia

Se obtuvieron por búsqueda manual y sistemática 116 registros. Se evaluaron los resúmenes y se identificaron 24 estudios que potencialmente respondían la pregunta de investigación, de los cuales se obtuvieron 18 estudios en texto completo para su revisión. Se encontraron 11 reportes de casos, 1 guía de práctica clínica, 1 estudio en modelo animal, 4 revisiones narrativas que fueron excluidas, los restantes estudios no respondían la pregunta de investigación por lo que también se excluyeron. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Al revisar los textos completos seleccionados previamente se escogieron 8 artículos por tener información clínica relevante, los 10 estudios restantes no contenían información clínica detallada ni suficiente para incluirlos dentro del análisis. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos*. Todos los estudios identificados fueron observacionales.

Descripción y análisis de la evidencia

El estudio de Boito y col. (68) identificó 20 pacientes con LGMD2I confirmados genéticamente (12 hombres y 8 mujeres) de 13 familias estudiadas. La edad de inicio varió de 2 a 50 años (19 ±17 años), 10 pacientes presentaron los síntomas iniciales antes de los 15 años. Los signos y síntomas de la presentación clínica incluían debilidad en los miembros inferiores (7 pacientes), debilidad en miembros inferiores y superiores (2 pacientes), mialgias (2 pacientes), mialgia asociado a debilidad muscular (1 paciente), además 4 pacientes presentaban marcha lenta comparada con sus pares. En un paciente se presentó rigidez muscular durante el esfuerzo como síntoma inicial a la edad de 37 años, otro paciente inició con la combinación de disnea y debilidad muscular, otro presentó dificultad para subir escaleras, debilidad posterior progresiva con pérdida de la deambulación a la edad de 13 años. 15 de los 20 pacientes permanecían ambulatorios. La

distribución de la debilidad fue de predominio proximal y simétrico en la cintura pélvica en la totalidad de los pacientes. La afectación de la musculatura distal en miembros superiores se identificó en 1 paciente y en los miembros inferiores en 4 pacientes, además 7 pacientes presentaron pseudohipertrofia de gastrocnemios. Cormelato y col. (69) seleccionaron 56 pacientes con diagnóstico de LGMD con el objetivo de evaluar la aproximación diagnóstica por inmunohistoquímica. En la evaluación clínica de estos pacientes, se encontraron afectados ambos sexos con una preponderancia masculina, los síntomas iniciales de la enfermedad se caracterizaban por debilidad de los miembros inferiores en 29 pacientes, de miembros superiores en 6 pacientes y en las cuatro extremidades en 4 pacientes, los demás pacientes no manifestaron síntomas de debilidad. La atrofia muscular proximal se encontró en todos los pacientes identificados con pruebas inmunológicas y la marcha de pato y el signo de Gowers fueron características comunes. El grupo de deficiencia de disferlina no mostró atrofia muscular distal.

El estudio de Groen y col. (70) identifico 85 pacientes con LGMD2A confirmados genéticamente con mutación en el gen CAPN3. El objetivo fue caracterizar la información clínica y de la biopsia muscular para mejorar la estrategia diagnóstica en estos pacientes. Se encontró una edad promedio de inicio de 12.1 años (*2-20*) para las mujeres y de 17 años (*2-20*) para los hombres. Siete pacientes estaban en una silla de ruedas a una edad promedio de 35.2 años, lo cual da un promedio de edad de evolución de la enfermedad de 22.6 años antes de perder la deambulación independiente. Casi todos los pacientes en los que se encontró la información disponible (*17/24*) presentaron los primeros síntomas en los miembros inferiores, solo uno refirió inicio de los síntomas en miembros superiores y los restantes 6 pacientes reportaron síntomas en las cuatro extremidades, no se encontraron problemas intelectuales ni hipoventilación. Al examen clínico todos los pacientes presentaban escápula alada simétrica, 2 presentaban aumento de la lordosis lumbar y 4 escoliosis. Las contracturas en miembros inferiores se identificaron en 19 de 28 pacientes. La pseudohipertrofia de gastrocnemios se encontró en 4 de 18 pacientes y tres pacientes refirieron debilidad facial leve.

El estudio de Rosales y col. (71) identifico 21 pacientes con diagnóstico de LGMD y mutación asociada del gen DYSF. El estudio tenía por objeto describir las características genéticas y clínicas de los pacientes. La edad media de inicio fue de 19 años (3-34 años), 24% de los pacientes presentaron síntomas antes de los 15 años, 8 se encontraban confinados a silla de ruedas a una edad promedio de 38 años (24-54 años). Los pacientes presentaban una edad de 24 a 60 años (media 38±9.7), todos conservaban el musculo deltoides con atrofia asociada del bíceps, resultando en un abultamiento a este nivel.

Paradas y col. (72) en estudio retrospectivo describen las características clínicas e imagenológicas por resonancia magnética (RM) en 29 pacientes con diagnóstico confirmado de disferlinopatías, entre ellos 12 pacientes con LGMD2B, 44.8% de los pacientes con LGMD2B se presentaron con debilidad proximal en miembros inferiores y flexores del cuello al nacimiento y fueron reportados previamente como forma congénita. La edad promedio de inicio fue 27±10.1 años y la duración de la enfermedad al momento de la primera evaluación 14.7±13.1 años. Al momento de la evaluación tres pacientes estaban en silla de ruedas y no se encontraron síntomas de hiperventilación ni signos de falla cardiaca.

Gavassini y col. (73) describieron las características de 5 pacientes con DC debido a mutaciones del gen LAMA2 que codifica la proteína lamina alfa 2. El grupo constaba de 4 hombres y 1 mujer, solo un paciente

refirió retraso del desarrollo con un retraso para alcanzar la marcha hasta los dos años y uno presentaba coeficiente intelectual bajo. La edad de inicio varió desde 14 meses a 59 años, todos los pacientes permanecían ambulatorios pero presentaban debilidad proximal simétrica en los miembros superiores e inferiores.

Sáenz y col. (74) presentan los hallazgos clínicos, moleculares y bioquímicos de 238 pacientes con LGMD2A. La edad promedio al momento de la evaluación fue de 34.4 ±15.7 años. La edad promedio de inicio de los síntomas fue de 14 años y el primer síntoma ocurrió entre los 6 a 18 años (promedio 16.1 años) en 71% de los pacientes. La edad promedio en la que los pacientes quedan confinados a una silla de ruedas fue de 32.2 años, con 84% de los pacientes requiriendo silla de ruedas entre los 21 a 40 años. No se encontró correlación entre la edad de inicio de los síntomas y el tiempo en el que requerían silla de ruedas ni tampoco entre el sexo ni la necesidad de silla de ruedas. Además 171 pacientes (71.8%) presentaron debilidad simétrica y simultánea de la cintura escapular y pélvica.

Según la guía de diagnóstico y tratamiento de las distrofias de cinturas (65), la edad de inicio de los síntomas está relativamente bien definida para algunos padecimientos. Para la LGMD2A es en la adolescencia, en LGMD2B la media de edad de inicio es 20±5 años, mientras que en LGMD1C los síntomas pueden iniciar temprano en la niñez o hasta la octava década de la vida. En la LGMD2C-F tanto el comienzo de la enfermedad como su progresión son variables, algunos pacientes, especialmente los de d-sarcoglicanopatías, pueden estar tan gravemente afectados como los pacientes de Duchenne, mientras que otros pierden la deambulación a la edad de 40 años. Finalmente, la distrofia LGMD2D tiende a ser la sarcogliconopatía más leve.

De la evidencia a la recomendación

Por definición, muchas de las DC involucran predominantemente musculatura proximal, pero el diagnóstico puede hacerse más difícil si solo los músculos distales están afectados, como sucede con algunos pacientes con LGMD1B o 1C. La escápula alada es más característica de la LGMD2A y la 2C-F. La hipertrofia muscular se puede observar en la LGMD1C, 2C-F y 2I, la hipertrofia de gastrocnemios está presente en la LGMD2I, también acompañada de afectación respiratoria y cardiaca, confundiéndose con el fenotipo de la Distrofia muscular de Becker. En los pacientes con LGMD2C-F y 2I, se puede ver ocasionalmente macroglosia. Las contracturas son más comunes en la LGMD1B, pueden aparecer en la niñez o en el curso de la enfermedad en la edad adulta y se puede confundir con la distrofia muscular Emery-Dreifuss; también se pueden ver en la LGMD2A, pero tienden a ser leves. La rigidez espinal es un aspecto frecuente en la LGMD1B y ocasionalmente en la LGMD2A. Algunos hallazgos clínicos son muy específicos, como la disartria en la LGMD1A (2).

Debido a que ningún estudio tuvo por objeto la evaluación de las propiedades operativas de los signos y síntomas clínicos frente a pruebas confirmatorias, no fue posible obtener los desenlaces propuestos para esta pregunta (Sensibilidad, especificidad, VPP y VPN), ni fueron reportados en los estudios, ni por el cálculo directo de los resultados. Así pues, fue necesario construir una matriz que agrupara los signos reportados dentro de la población estudiada y calcular su frecuencia (prevalencia). La decisión final fue reportar la prevalencia del signo o síntoma en cada estudio, la prevalencia general (después de agrupar todos los pacientes de los diferentes estudios) y la prevalencia promedio entre todas las investigaciones (Tabla 16).

Los síntomas de debilidad proximal en los miembros inferiores, la debilidad simultánea de miembros superiores e inferiores, y la escápula alada fueron los más frecuentemente reportados por los pacientes en los diferentes estudios revisados (60.5%, 83.8%, y 49.2%, respectivamente). Para elaborar la recomendación se consideró no sólo una alta prevalencia promedio del signo o síntoma, sino además, que estuviera presente en las diferentes variedades de DC.

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

Los estudios identificados fueron observacionales, no se encontró ninguno que tuviera por objeto la evaluación de las propiedades operativas y desempeño diagnóstico de los signos y síntomas clínicos frente a pruebas confirmatorias de la distrofia muscular de cinturas.

Tabla 16. Presentación clínica de las diferentes variedades de distrofia de cinturas

Distrofia	Edad de inicio	Patrón de debilidad en extremidades	Nivel de CK	Hipertrofia muscular	Contracturas	Signos clínicos especiales	Presencia de compromiso respiratorio	Presencia de compromiso cardiaco
LGMD1A	Desde los 20 años hasta mayores de 40	Proximal/ distal	Normal o levemente elevada	No	No	Disartria	No	Sí
LGMD1B	Desde antes de los 10 años hasta los 20 años	Proximal/ distal	Normal o levemente elevada	No	Sí		Sí	Sí (Arritmia y cardiomio-patía)
LGMD1C	Desde antes de los 10 años hasta mayores de 40 años	Proximal/ distal	Desde 5 veces el límite superior del valor normal hasta más de 10 veces	Algunos casos	No	Contracc-iones musculares rápidas inducidas por percusión, enfermedad muscular ondulatoria	No	No
LGMD2A	Desde antes de los 10 años hasta 20-40 años	Proximal	Desde 5 veces el límite superior del valor normal hasta más de 10 veces	Algunos casos	Sí		No	No
LGMD2B	Desde los 10 años hasta los 40 años	Proximal/ distal	Más de 10 veces el límite superior del valor normal	No	No		No	No

LGMD2C-F	Desde antes de los 10 años hasta los 20 años	Proximal	Desde 5 veces el límite superior del valor normal hasta más de 10 veces	Sí	Secun-daria		Sí	Sí (cardio-mio-patía)
LGMD2I	Desde antes de los 10 años hasta mayores de 40 años	Proximal	Desde 5 veces el límite superior del valor normal hasta más de 10 veces	Sí	No		Sí	Sí (cardio-mio-patía)

Adaptado de EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies, 2007.

Tabla 17. Prevalencia de debilidad proximal de miembros inferiores, simultánea de MsSs, y escápula alada en los diferentes estudios, general y promedio

ESTUDIOS	Boito 2005	Comer-lato 2005	Groen 2007	Paradas 2010	Saenz 2005	Total	Prevalencia general (%)	Prevalencia promedio (%)	Negatividad del signo (%)
N	**20**	**56**	**85**	**29**	**282**	**472**			
Tipo de distrofia	LGMD2I	Varios tipos	LGM-D2A	LGM-D2B	LGM-D2A				
Debilidad proximal de MsIs	100	51.8%	70.8%	41.4%		78/129	60.5	66.0	39.5
Debilidad simultánea MsSs y MsIs	10.0%	5.4%			60.6%	176/358	49.2	25.3	50.8
Escápula alada	3.0%		100%			88/105	83.8	51.5	16.2

Efectos adversos

En ninguna de las investigaciones se reportan efectos adversos del examen físico.

Balance entre beneficios y daños

La anamnesis y el examen físico hacen parte de la consulta habitual y no se reportan en la literatura efectos deletéreos por desarrollarla.

Creatina quinasa vs inmunohistoquímica con seguimiento clínico

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el valor sérico de la creatina quinasa comparado con el estándar de oro (inmunohistoquímica más seguimiento clínico), ayuda a discriminar las distrofias musculares tipo Duchenne/Becker, cinturas y facioescapulohumeral de otras enfermedades neuromusculares?

7. Recomendación	
Se recomienda el uso de la medición sérica de creatina quinasa como parte del enfoque diagnóstico inicial en pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia muscular. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Introducción

Las distrofias musculares son enfermedades crónicas, progresivas y tienen un componente genético, donde el diagnóstico específico no solo tiene implicaciones para el paciente, sino para su familia. Las distrofias musculares más frecuentes son la distrofia de Duchenne/Becker, la distrofia facioescapulohumeral, y las disferlinopatías (cinturas 2B y miopatía de Miyoshi). Además de la clínica, que suele superponerse entre las distintas distrofias, el laboratorio clínico se suele recomendar como un adyuvante en el proceso diagnóstico. Clásicamente, se ha sugerido que la medición de creatina quinasa sérica puede ayudar a discriminar las distrofias de otro tipo de enfermedades neuromusculares y las distrofias entre sí.

Fundamentación de la evidencia

Para esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia muscular de Duchenne-Becker y de cinturas. Se identificaron 295 artículos mediante búsqueda sistemática y búsqueda de expertos, de estos 7 contestaban la pregunta. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Todos los estudios fueron observacionales descriptivos del tipo serie de casos. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

La mayoría de las guías de práctica clínica (75-77) introducen la medición de la creatina quinasa como un elemento esencial en el proceso diagnóstico de las distrofias musculares en general. El uso de la creatina quinasa fue descrito a finales de los años 50 (78) y desde entonces paso a formar parte de los estudios de laboratorio para el diagnóstico de estas patologías y para descartar padecimientos con sintomatología neuromuscular pero sin componente específico de necrosis muscular. No obstante su utilidad, la posibilidad de que esta prueba diferencie las distrofias entre si y de otras enfermedades neuromusculares ha sido poco explorado. Es claro que en muchas enfermedades los valores de creatina quinasa se superponen y, por tanto, es necesario sugerir algunas recomendaciones acerca de su utilidad discriminatoria.

Se identificaron seis estudios clínicos con relevancia específica para evaluar la utilidad de la creatina quinasa en los pacientes con distrofia muscular desde 1990. Un estudio (79) se centró en pacientes con distrofia de Duchenne/Becker, cuatro (80-83) en pacientes con distrofia de cinturas y uno evaluó varias distrofias y otros padecimientos musculares (84).

Magri y col. (79) en 2011 reclutaron 320 pacientes, (205 pacientes con distrofia de Duchenne y 115 pacientes con distrofia de Becker) con diagnósticos confirmados por biopsia muscular y western blot, aislados o en combinación. La edad de diagnóstico fue de 4±2.2 años para los pacientes con distrofia de Duchenne y 12.9±11.8 para los pacientes con distrofia de Becker. El valor de creatina quinasa fue de 14.045±8.979 UI (6.000-40.000) para los pacientes con Duchenne y de 3.535±6.754 UI (230-48.754) para los pacientes con Becker. El 77% de los pacientes con distrofia de Becker tuvieron valores de CK<2.000 UI. Los autores demuestran que el valor de creatina quinasa disminuye progresivamente a partir del momento del diagnóstico, con valores promedio menores de 5.000 UI a partir de los 12 años del diagnóstico.

Park y col. (80) evaluaron 31 pacientes con diagnóstico de disferlinopatía por ausencia de marcación inmunohistoquímica en biopsias de músculo, cuya edad de inicio de los síntomas fue a los 22.2±7.3 años. Los autores reportaron los niveles de CK en número de veces el valor superior de la normalidad. Una conversión usando el valor máximo de 120 UI, dio como promedio 4.865.8±4.111.8 con una correlación negativa entre la edad del paciente y los valores de CK.

Nguyen y col. (82) reportaron 40 pacientes con disferlinopatía confirmada por ausencia de marcación inmunohistoquímica en la biopsia muscular o por confirmación genética de mutación del gen DYSF, con una edad promedio de diagnóstico de 22.7±8.2 años. Los autores reportan los niveles en número de veces respecto al límite inferior y superior. Una conversión usando el valor máximo de 120 UI, dio como promedio 6.576±5.748 UI cuando el valor fue el más elevado que se corresponde con una edad promedio de 28.8±8.9 años y como promedio 2.304±1.548 UI cuando el valor fue más bajo a una edad de 19.2±12.9 años. Los autores demostraron una disminución progresiva del nivel de CK con la duración de la enfermedad, pero también mostraron alta variabilidad intrapaciente durante el seguimiento.

Ueyama y col. (83) realizaron una revisión sistemática de los 74 casos con disferlinopatía confirmados genéticamente y reportados en la literatura hasta 2002, con una edad de inicio de 21.7±7.5 años (*12-59*). Los autores reportaron los niveles de CK en número de veces el valor superior. Una conversión usando el valor máximo de 120 UI, dio como promedio 4.884±4.080 UI. Todos los pacientes tuvieron niveles superiores a 2.400 UI, con tendencia a la disminución de los valores con el tiempo de la enfermedad. Bisceglia y col. (85) reportaron 36 pacientes con diagnóstico genético de distrofia de cinturas, la edad promedio del diagnóstico fue de 32.1±17.1 años. El valor promedio de CK fue de 659.1±852 UI (*62-2.300*). Los autores además reportaron cambios con la gravedad de la enfermedad y los correlacionaron con los niveles de CK, así: grave 1.813±520; moderada 126±41 UI y leve 125±47 UI.

Finalmente, Zhang y col. (84) reportaron 530 pacientes con múltiples enfermedades neuromusculares (distrofia de Duchenne-Becker, facioescapulohumeral, de cinturas, miopatía por depósito de lípi dos, polimiositis, enfermedad de la motoneurona superior y atrofia muscular espinal). En todos los casos de distrofia, el diagnóstico fue confirmado genéticamente y en los demás de acuerdo con los estándares diagnósticos para cada enfermedad. La edad de diagnóstico para la distrofia de Duchenne-Becker, facioescapulohumeral y de cinturas fue de 9.8±5.4; 26.4±9.9 y 29.8±11.8, respectivamente. Los valores de CK para cada una de las distrofias y de las demás enfermedades evaluadas, ordenadas por edad de diagnóstico, se observan en la tabla 18.

Tabla 18. Valores de CPK para cada una de las distrofias de acuerdo a la edad de diagnóstico

Condición	Edad de diagnóstico	Valor de CK
Atrofia muscular espinal	6.1±7.2	244.2±256.6 (39-1388)
Duchenne/Becker	9.8±5.4	10306.7±6658.5 (185-36000)
Facioescapulohumeral	26.4±9.9	624.5±764.4 (17-5460)
Miopatía por depósito de lípidos	26.3±10.2	1526.1±2479.5 (61-13856)
Cintura miembro	29.8±11.8	2391±2239 (97-9000)
Polimiositis	38.9±15	3291.2±3177.3 (44-19120)
Enfermedad de moto neurona superior	53.7±12.7	257.2±225.0 (30-1254)

De la evidencia a la recomendación

La clínica del paciente debe sugerir alguna de las enfermedades neuromusculares e inclusive indicar el tipo de distrofia. La edad temprana hace mucho más probable una distrofia muscular de Duchenne-Becker. Edades superiores a 40 años, hacen el diagnóstico de distrofia improbable.

Los valores de CK ayudan a determinar a qué tipo de distrofia se puede dirigir el estudio diagnóstico. Valores superiores a 5.000 UI hacen muy probable el diagnóstico de distrofia de Duchenne-Becker. Valores inferiores a 500 UI hacen poco probable el diagnóstico de distrofia.

Al analizar en conjunto la edad y los valores de CK es posible sugerir un patrón:

- Edad menor de 20 años con CK mayor de 5.000, es altamente sugestiva de distrofia de Duchenne-Becker.
- Edad superior a 40 años con CK menor de 500, es altamente probable que no corresponda a una distrofia muscular.
- El grupo intermedio (entre 20 y 40 años con valores de CK entre 500 y 5.000), se debe estudiar con otro método que permita orientar el diagnóstico.

Al analizar el valor de la CK se debe tener en cuenta el tiempo de evolución de los síntomas, pues se espera que su valor disminuya con el tiempo.

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

La mayoría de los estudios son series de casos de distrofias individuales y solo el estudio de Zhang y col. realiza una comparación. Como los estudios fueron hechos en poblaciones diferentes, existe variabilidad entre grupos, que se puede explicar por la carga genética en cada una de las poblaciones estudiadas. No fue posible calcular las características operativas de los estudios diagnósticos a partir de los estudios encontrados.

Efectos adversos

No hay efectos adversos derivadas de la medición de CK diferentes a los resultantes de una punción venosa.

Balance entre beneficios y daños

No es posible hacer un análisis de beneficios y daños, dado que la pregunta no corresponde a una intervención.

Electromiografía

¿En un paciente con debilidad muscular y valores séricos de creatina quinasa altos, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene la electromiografía para el diagnóstico de enfermedad primaria de la fibra muscular?

8. Recomendación	
Se recomienda la electromiografía para el diagnóstico de enfermedad primaria de la fibra muscular en pacientes con debilidad muscular, con valores séricos de creatina quinasa altos y sin historia familiar de distrofia muscular. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑↑ ⊕⊕⊕◯

Introducción

La electromiografía se ha utilizado durante más de 5 décadas para el diagnóstico de las miopatías y se considera como una extensión del examen físico. Dado que la debilidad en un paciente puede ser causada por lesiones que van desde la corteza motora, el tallo cerebral, la médula espinal, las neuronas motoras, el nervio, la unión neuromuscular y hasta el músculo; la electromiografía es un estudio importante que permite ubicar la lesión en alguno de los componentes del sistema nervioso periférico, puede definir que la afección está en el músculo, para así dirigir pruebas diagnósticas más específicas como la biopsia o los estudios genéticos. Dado que la creatinfosfoquinasa (CK) puede estar entre normal a moderadamente elevada en las atrofias musculares espinales y las miopatías congénitas, y más elevada en las distrofias musculares, la electromiografía y los estudios de conducción nerviosa pueden ayudar a diferenciar una debilidad neurogénica de una miopática (86).

Antes de estar disponibles las pruebas moleculares, el diagnóstico de las DM se basó en los criterios clínicos, los antecedentes familiares y los hallazgos en la electromiografía. Sin embargo, cuando un paciente se presenta con una miopatía hereditaria, con fenotipo característico y una historia familiar positiva, algunos autores están de acuerdo en que es razonable proceder directamente a las pruebas genéticas (87). El electrodiagnóstico puede no proveer información adicional en las distrofinopatías, particularmente cuando hay historia familiar positiva. Sin embargo, podría ser útil en los casos esporádicos de DM de Duchenne o Becker que pueden tener un fenotipo más benigno y un diagnóstico diferencial más amplio.

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 28 artículos mediante búsqueda sistemática y de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se incluyeron seis estudios (88-93), entre los cuales se destaca el de Shukla y col. (88), por ser un estudio de diagnóstico que incluyó población con DM; los demás artículos revisados y excluidos fueron estudios descriptivos, sin comparación adecuada con las prueba reina para este tipo de patología (la biopsia o la prueba genética). *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Shukla y col. (88) en el 2004 reportaron un estudio en 100 pacientes con diagnóstico clínico de distrofia muscular, miopatía congénita o citopatía mitocondrial que consultaron a los servicios de neurología en el Instituto Ciencias Médicas en la India, durante el período comprendido entre enero de 1999 y noviembre de 2000. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos de evaluación clínica con y sin electromiografía (EMG) para llegar al correcto diagnóstico de las distrofias musculares, usaron el estudio histopatológico como el patrón oro. Se excluyeron los pacientes con distrofia miotónica, ya que la mayoría de estos no fueron sometidos a biopsia muscular, y otros tres pacientes que no estuvieron de acuerdo en una biopsia muscular. A todos se les realizó mediciones de creatina quinasa (CK) en sangre. La historia familiar de DM fue positiva en 30 pacientes, en 10 de ellos demostró un patrón de herencia ligado al cromosoma X, tres mostraron un patrón autosómico dominante, 12 tenían uno autosómico recesivo y el patrón no fue concluyente en cinco pacientes. La CK en suero fue mayor de lo normal en 82 pacientes, de éstos, todos los pacientes con distrofias de Duchenne, Becker y cintura miembro, mostraron niveles de CK elevados.

La EMG fue positiva para DM con un patrón miopático en 88 de los 100 pacientes biopsiados; entre estos, 60 se confirmaron con características de distrofia muscular según la histopatología, mientras que las 28 restantes no lo hicieron. Entre los 12 pacientes que mostraron una EMG no miopática, se confirmaron ocho en la histopatología que entran en el grupo 'distrofia no muscular', mientras que cuatro de estos mostraron características de una distrofia muscular en histopatología. Ver Tabla 18.

Los autores concluyen que la EMG tiene buena sensibilidad para el diagnóstico de DM=93.7% (IC 87.7–99.7), pero muy baja especificidad: 22% (IC 8.5–35.5). El diagnóstico clínico sumado a una EMG concordante, tienen muy alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo (100%), pero una baja especificidad (33.3%). Ver tabla 19.

Tabla19. Resumen tabla 2x2 con los resultados para la EMG obtenidos del estudio de Shukla

Distrofia muscular	Biopsia positiva	Biopsia negativa	
EMG POSITIVA	60 (VP)	28 (FP)	88
EMG NEGATIVA	4 (FN)	8 (VN)	12
	64	36	100

Tabla 20. Características operativas de la electromiografía sola vs electromiografía con la clínica de DM. Resultados obtenidos del estudio de Shukla

Características de la prueba	Diagnóstico Clínico	Electromiografía	Diagnóstico Clínico + Electromiografía concordante
Sensibilidad	98.5(95.5–101.5)	93.7 (87.7–99.7)	100
Especificidad	37 (21–53)	22 (8.5–35.5)	33.33 (16.4–50.2)
Valor predictivo positivo	74.4 (65.2–83.6)	68 (58.3–77.7)	73.3 (63.3–83.3)
Valor predictivo negativo	92.8 (79.3–106.3)	66.6 (39.9–93.3)	100
Razón de probabilidades (LR) positivo	62	71.5	67
Razón de probabilidades (LR) negativo	-2	-3.21	-2

Podnar (89) en un estudio con 34 sujetos sanos y 29 pacientes con distrofia facioescapulohumeral (DFEH) diagnosticada por pruebas genéticas, encontró que las sensibilidades de la combinación de las siguientes variables: grosor del PAUM (área/amplitud), amplitud y duración para definir que el bíceps braquial de los pacientes con DFEH era miopático usando estadística paramétrica o no paramétrica y requiriendo al menos 1, 2 o 3 criterios fueron de 86%/86%, 76%/83% y 45/62%, respectivamente. En otro estudio Podnar (90) tomó 31 pacientes con DFEH y 34 sujetos sanos y les practicaron electromiografía y biopsia. La electromiografía cuantitativa del bíceps braquial tuvo una sensibilidad del 59%, especificidad 91%, valor

predictivo positivo de 85% y valor predictivo negativo de 72% cuando se tomaron al menos 2 de 6 criterios que estuvieran por fuera de los valores de referencia. La especificidad para el análisis de parámetros individuales de los potenciales de acción de unidad motora (PAUM) estuvo, en general, encima de 80%. Todos los pacientes con anormalidades en al menos 3 de los 6 criterios en el bíceps tenían distrofia (valor predictivo positivo 100%). En el grupo control la especificidad fue de 82% y el VPN de 90%. Estos valores de la electromiografía cuantitativa se comparan con los de las pruebas genéticas: Sensibilidad 90–95%, VPN 91–95%, especificidad y VPP de 100%. Sin embargo, en contraste con las pruebas genéticas la EMG cuantitativa no puede proveer un diagnóstico específico de la miopatía.

El estudio de Prelle y col. (91) agruparon 100 pacientes que tuvieron EMG y biopsia. La sensibilidad de la EMG fue 73%, la especificidad fue solamente de 53%, el valor predictivo positivo de una EMG anormal para predecir una biopsia anormal en un paciente con hiperckemia asintomática o poco sintomática es 51%. El valor predictivo negativo de una EMG normal (una EMG normal que predice una biopsia normal) es 74%.
El estudio de Joy (92) con 19 pacientes con elevación persistente de la CK, encontraron que la sensibilidad de una EMG anormal fue de 92% y la especificidad de 100%. El VPP de una EMG anormal para predecir una biopsia anormal fue de 100%, mientras que el VPN de una EMG normal para predecir una biopsia normal fue de 80%. La EMG fue anormal en 14 pacientes (74%), la biopsia fue anormal en 15 pacientes (79%). Hubo correlación entre una biopsia muscular patológica y una EMG anormal en 93% de los casos. La causa más común fue una polimiositis pero no hubo pacientes con distrofia muscular en esta serie.

Werneck (93) reunió pacientes con diagnóstico de DM de Duchenne (N=25), DM de cinturas (N=14), facioescapulohumeral (N=9), miotónica (N=10), dermatopolimiositis (N=10), esclerosis lateral amiotrófica (N=10), atrofia muscular infantil (N=9) y neuropatía periférica (N=13), les hicieron electromiografía cuantitativa de un solo músculo y biopsia. Encontraron que la concordancia entre la electromiografía y la biopsia fue de 100% en DM de Duchenne, de 98.85% en la de cinturas, 55.55% en la facioescapulohumeral y de 50% en la miotónica, $p<0.01$. Concluyen que estos datos les posibilitan seleccionar los pacientes que van a ser remitidos para uno de los dos procedimientos, usualmente la biopsia, pues les permite llegar a un diagnóstico nosológico y patogénico, que rara vez se logra con la electromiografía. Se recomienda realizar ambos (biopsia y electromiografía de varios músculos) en los casos en los cuales solo uno de los procedimientos más los hallazgos clínicos y de laboratorio permita llegar al diagnóstico.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
El estudio de Shukla y col. (88) presenta una adecuada comparación con el estándar de oro, que en este caso es la biopsia, incluyó una muestra con un espectro adecuado de pacientes y la decisión de realizar el patrón de oro fue independiente del resultado de la electromiografía o el diagnóstico clínico. Sin embargo, no es claro en el reporte si hubo una evaluación ciega de los resultados de la EMG, ya que no se menciona si las personas que interpretaron la EMG conocían los resultados del patrón de oro y viceversa, dando lugar a un posible sesgo de selección. Razón por la cual se califica la evidencia como moderada.

Efectos adversos

No se reportan efectos adversos en los estudios revisados. Pero en general la electromiografía es bien tolerada, es un estudio invasivo y por ende asociado a dolor o incomodidad propia del procedimiento. Pueden aparecer equimosis y, muy raras veces, infecciones, lesión nerviosa o neumotórax.

Balance entre beneficios y daños

La EMG para la DM según el estudio de Sulka (88) presenta un 4% de falsos negativos, esto implica que pacientes que sufren esta enfermedad no pueda ser detectada a tiempo o que se sometan a pruebas repetidas o para otra enfermedad que a largo plazo impacta en la mortalidad, al no tenerse un diagnóstico y por ende un tratamiento temprano e integral. Se encontró también un porcentaje importante de falsos positivos (28%), sometiendo a los pacientes a posibles riesgos con más exámenes o tratamientos innecesarios. La Razón de Probabilidades positiva (LR+) de la EMG fue de 71, siendo mayor de 10, lo que indica que un resultado positivo en la prueba es útil para confirmar el diagnóstico de DM. La Razón de Probabilidades negativa (LR-) fue menor de 0.1 lo que indica que un resultado negativo de la prueba es útil para descartar DM.

La guía de Busby (94) menciona que, si bien la electromiografía y los estudios de neuroconducción han sido una parte tradicional de la evaluación del niño con sospecha de enfermedad neuromuscular, no se considera por parte del panel de expertos que estas pruebas estén actualmente indicadas o sean necesarias para la evaluación espec**ífica de la DM de Duchenne. La guía de Norwood (95) menciona** que los estudios de neurofisiología son de poco valor para refinar el diagnóstico de Distrofia muscular de cinturas. Los estudios de conducción nerviosa pueden excluir una neuropatía si hay duda en las fases iniciales de presentación de la enfermedad. La electromiografía usualmente muestra cambios miopáticos en los pacientes con cualquier tipo de DM y no tiene la capacidad de especificar más el diagnóstico. Los pacientes con laminopatía pueden presentar además una neuropatía. En ninguna de las dos guías soportan las afirmaciones con bibliografía específica.

El 20% de las personas normales presentan la CK elevada en suero. En la guía de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (96), recomiendan que antes de embarcarse en investigaciones largas y costosas, se aconseja confirmar el resultado repitiendo la medición y descartando la posibilidad de que se aumente la CK debido al ejercicio vigoroso. Si se confirma aumento de creatina quinasa asintomática o poco sintomática, se recomienda un estudio de electromiografía y velocidad de conducción nerviosa. La recomendación se basa en un número limitado de estudios clase IV disponibles y en recomendación de expertos (recomendación nivel C).

La historia familiar de DM fue negativa en el 70% de los pacientes. Es posible que en estos casos sea más útil un estudio completo con la EMG, no siendo necesaria en casos claros de antecedente familiar de DM, donde la biopsia o el análisis genético sean lo más recomendado desde el inicio de los síntomas (95).

Pruebas de western blot, inmunohistoquímica vs pruebas moleculares en Duchenne

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot o el estudio con inmunohistoquímica para la distrofina comparada con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?

9. Recomendación	
Se recomienda la confirmación del diagnóstico por medio de las pruebas western blot para determinación de distrofina en el músculo en pacientes con sospecha clínica por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) o por electrodiagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker, siempre y cuando exista personal entrenado en instituciones certificadas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○
En caso de no tener la posibilidad de hacer el western blot se recomienda la confirmación del diagnóstico por medio de las pruebas de inmunohistoquímica para distrofina en el músculo en pacientes con sospecha clínica, por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) o por electrodiagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker, siempre y cuando exista personal entrenado en instituciones calificadas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○
En caso de no tener la posibilidad de hacer el western blot o las pruebas de inmunohistoquímica se sugiere la utilización de la Prueba de Amplificación dependiente de Ligación Múltiple (MLPA) para detectar deleciones y duplicaciones, si estas son negativas se harán las pruebas de secuenciación del gen. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑? ⊕⊕○○

Introducción

Las distrofias musculares de Duchenne y Becker son las distrofias musculares más comunes y son enfermedades genéticamente determinadas que se transmiten de manera recesiva. El gen afectado, conocido como DMD, está localizado en el cromosoma Xp21, contiene 79 exones y codifica la proteína distrofina. En general, sólo se afectan los varones, la Distrofia de Duchenne (DMD) se presenta con una frecuencia de 1 en 3.000 nacidos y la de Becker (DMB) con una de 1 en 20.000, esta es una forma más leve de la enfermedad y los afectados tienen una edad de inicio mayor y una progresión de la enfermedad más lenta que aquellos con DMD (97).

Tradicionalmente, el diagnóstico de DMD/DMB, se basó en el cuadro clínico y en los hallazgos histológicos de cambios miopáticos en la biopsia muscular. Posteriormente, con el advenimiento de la inmunohistoquímica, la ausencia de distrofina en los casos de DMD y una disminución variable de esta en los casos de DMB, se usó para confirmar el diagnóstico (97-99). Recientemente, el diagnóstico molecular, basado en el análisis de ADN extraído de sangre periférica, se puede llevar a cabo sin necesidad de someter a los pacientes afectados a una biopsia muscular y solo se reserva ésta, para los casos en los cuales las pruebas moleculares no son concluyentes, pues en estos, el análisis de la distrofina por medio de inmunohistoquímica o western blot, a partir de la biopsia muscular puede ser útil (97, 100-101).

Más de 5.000 mutaciones se han identificado en los afectados por DMD/DMB e incluyen todo el espectro desde delecciones de todo el gen, deleciones y duplicaciones de uno o varios exones, pequeñas inserciones y deleciones de exones, hasta cambios únicos en pares de bases (102).

Los defectos moleculares más frecuentemente encontrados en esta enfermedad son la deleción de uno o más exones, presentes hasta en 60% a 65% de los casos, y la duplicación, que se puede encontrar entre 5% y el 10% de los afectados, mientras que las mutaciones puntuales (variación en la secuencia), son responsables de hasta 35% de los casos (102-103).

Hay dos áreas en las que las mutaciones son frecuentes, una en el extremo 5' que incluye los exones del 2 al 20 y la otra en el extremo distal que incluye los exones 44 al 55. En estas zonas tienden a agruparse tanto las deleciones como las duplicaciones (102-104).

Este patrón de mutaciones ha generado la hipótesis del corrimiento del marco de lectura de traducción, que propone que después de una deleción determinada, podría cambiar el gen, que en esta ocasión estaría formado por la unión de los segmentos resultantes. Esto genera diversas alternativas, una es que el marco de lectura se preserve (*in frame*) y se conserven los dominios aminoterminal de unión con la actina, y el carboxiterminal, que son los dominios de unión con los distroglicanos y sarcoglicanos de membrana, lo cual permite alguna funcionalidad a la proteína producida. Este patrón, se correlaciona con un fenotipo leve de enfermedad, como sería la DMB. Por otro lado, cuando el marco de lectura se afecta por la mutación (*out of frame*), se presenta el fenotipo grave o DMD (105).

La detección del mayor número de deleciones es el objetivo mínimo de las pruebas diagnósticas. El método molecular más utilizado, está basado en la Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR) que puede amplificar múltiples exones frecuentemente afectados, conocida como PCR Multiplex (103, 106-109). Desafortunadamente este método no detecta duplicaciones y por no ser un método cuantitativo, no es útil para la identificación de las mujeres portadoras. Uno de los métodos cuantitativos disponibles y más frecuentemente usado es la Prueba de Amplificación dependiente de Ligación Múltiple (MLPA), la cual es útil para la detección de portadoras y también para la tamización de recién nacidos (103, 110).

Otras técnicas diagnósticas incluyen la tinción del tejido por medio de anticuerpos marcados o inmunohistoquímica (IHQ) y la cuantificación de proteínas por medio de técnicas tales como el western blot, en tejido muscular, aunque ambas requieren de la disponibilidad de tejido muscular obtenido quirúrgicamente (101).

Fundamentación de la evidencia

Al unir todas las estrategias de búsqueda, se encontraron 411 referencias por búsquedas en bases de datos y 36 por estrategia manual, para un total de 447 referencias. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se excluyeron cuatro duplicadas y se evaluaron 443 resúmenes, de los cuales se descartaron 355 por las siguientes razones: 33 eran modelos animales, 53 estudios *in vitro*, un estudio de costos, un reporte de técnica, 236 no contestaban la pregunta, 18 eran reportes de caso, nueve revisiones narrativas, tres cartas y un comentario. Ocho artículos no se recuperaron. Se revisaron 80 artículos en texto completo, luego de lo cual se excluyeron 41 por estos motivos: 31 no contestan la pregunta, tres no tenían estándar de oro claro, había cinco revisiones narrativas, un reporte de caso y un consenso de expertos. En total, se incluyeron 39 artículos. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

No se hallaron estudios que evaluaran las características operativas diagnósticas de las diferentes pruebas usadas para DMD o DMB. Los estudios encontrados fueron series de casos que se centraron en estudiar la frecuencia de mutaciones detectadas por medio de técnicas basadas en la ampliación del ADN tales como PCR Multiplex y MLPA en individuos con DMD o DMB cuya enfermedad se había confirmado por seguimiento clínico, historia familiar y pruebas de inmunohistoquímica y western blot (108, 111). A partir

de las frecuencias de resultados positivos entre los enfermos, se calculó la sensibilidad. Unos pocos estudios reportaron los hallazgos de pruebas de western blot e inmunohistoquímica en pacientes con DMD y DMB en quienes el diagnóstico se confirmó por evolución clínica.

Con western blot, en un grupo de 85 pacientes con DMD y 55 con DMB, se reportó que todos mostraron alteraciones en la distrofina y que los pacientes sin distrofinopatias no la presentaron. Es decir, se obtuvo una sensibilidad y especificidad del 100% para esta técnica (112). Otros estudios, usando esta prueba, demostraron una sensibilidad del 94.7% y del 61.5% para el diagnóstico de DMD y DMB, respectivamente (99, 113).
Con respecto a la inmunohistoquímica, se ha reportado que el 100% de los afectados por DMD tenían ausencia de marcación de fibras y todos los pacientes con DMB disminución en la inmunoreactividad de las fibras (98, 112, 114).

Los resultados con PCR Multiplex parecen depender principalmente del número de exones estudiados, de las diferentes técnicas usadas, así como de la variabilidad fenotípica de los individuos incluidos en los estudios. La sensibilidad para esta prueba varió entre el 55.5% y el 61% cuando se evaluaron nueve exones en pacientes con DMD/DMB (104, 108). Con 10 exones la sensibilidad reportada fue del 60% en 20 pacientes con DMD y DMB (115). Cuando se amplificaron 18 exones la sensibilidad varió entre el 31% y el 84.2% en pacientes con DMD/DMB (99, 101, 105, 116-118). Con la ampliación de 20 exones, la sensibilidad reportada estuvo entre el 71.7% y el 87.5% cuando se estudiaron muestras de individuos con DMD/DMB (119-120). Con 25 exones ampliados en 30 pacientes con DMD/DMB, la sensibilidad obtenida fue del 47.8% y cuando se ampliaron 30/31 exones la sensibilidad que se obtuvo fue del 89%, usando muestras de pacientes con DMB, aunque también se han mostrado cifras de sensibilidad tan bajas como el 49% usando el mismo número de exones (100, 121-123). En 347 pacientes, 21 relacionados, cuando se ampliaron 32 exones, la sensibilidad fue de 63.9% (124). Con 40 exones ampliados, en 108 pacientes con DMD/DMB, sin ninguna relación familiar entre ellos, se encontró una sensibilidad de 62% (125).

Con respecto a la MLPA en 63 pacientes con DMD/BMD la sensibilidad fue de 65.1%, no obstante no mencionan si estaban o no relacionados familiarmente (126). En 75 pacientes con DMD/DMB, sin información de consanguinidad la sensibilidad reportada fue de 88% (127). En 167 pacientes (tampoco especifican si estaban relacionados) la sensibilidad fue de 76.6% (128). En 33 pacientes con DMD/DMB, la sensibilidad fue del 81.8%, y en 20 pacientes con DMB/DMB, la sensibilidad fue de 65%, aunque no especifican consanguinidad en ninguno de los dos estudios previos (115-116). Una sensibilidad de 83.3% se describió en una serie de 12 pacientes no relacionados (129). En 193 pacientes, de los cuales ocho estaban relacionados, se mostró una sensibilidad de 76% (130). En 102 pacientes con DMD/DMB se encontró una sensibilidad de 60.7% y en 249 casos no relacionados de DMD usando MLPA, la sensibilidad fue del 98%, al igual que la especificidad (131). Flanigan (132) en 2009 reporto una sensibilidad de 100% para MLPA junto con secuenciación en 1111 de los cuales 203 estaban relacionados. En otros estudios que usaron la prueba se encontró: 150 pacientes con DMD/DMB no relacionados, sensibilidad de 75% (122); 407 pacientes con DMD/DMB, no consanguíneos, sensibilidad de 64.4% (133), 1053 pacientes chinos con DMD/DMB, sin relación familiar entre ellos, sensibilidad de 70.5% (134).

Las diferentes técnicas de secuenciación, seguían a las pruebas de MLPA negativas, y por esta razón no se puede obtener una sensibilidad específica para el secuenciación (132-133, 135-138). Recientemente, se han desarrollado nuevas modalidades diagnosticas que incluyen la siguiente generación de secuenciación y la inmunohistoquímica en biopsias de piel, pero aún son experimentales (138-140). La variabilidad entre los resultados se puede explicar por diferencias entre el tamaño de las muestras, las técnicas usadas en los diferentes estudios, la variabilidad fenotípica de los pacientes incluidos en ellos y el grado de consanguinidad de los pacientes estudiados.

El diagnóstico de DMD/DMB se puede confirmar mediante una biopsia muscular abierta, particularmente cuando es necesario excluir otros diagnósticos diferenciales que pueden incluir otras distrofias. Una biopsia por aguja podría dar información valiosa para el diagnóstico de DMD/DMB y debe ser tomada por personal entrenado. El tejido obtenido por este procedimiento, se utiliza para pruebas de inmunohistoquímica y western blot, usando anticuerpos antidistrofina. Las pruebas moleculares para buscar deleciones y duplicaciones deben seguir a un diagnóstico histológico positivo (141).

En caso de que el paciente tenga familiares afectados por DMD/DMB, la biopsia muscular no es necesaria, puesto que la confirmación por pruebas moleculares se hace como primera opción. No obstante, si las pruebas moleculares fueron negativas y las concentraciones de CK están elevadas y hay signos y síntomas compatibles con DMD/DMB, se debe hacer la biopsia (141).

Si la identificación de deleciones y duplicaciones son negativas el secuenciamiento del gen se debe llevar a cabo para buscar mutaciones puntuales. La posición exacta de estas deleciones, duplicaciones y mutaciones puntuales es necesaria para permitir la evaluación del marco de lectura del gen, que es el determinante más importante de la variabilidad fenotípica. El secuenciamiento en sangre da la información requerida para la consejería genética y diagnóstico prenatal y se considera necesaria aun en casos en los que hay ausencia y disminución de la distrofina en la biopsia muscular de los pacientes con DMD/DMB respectivamente. Es importante anotar que estas pruebas no están disponibles universalmente (141).

De la evidencia a la recomendación

Se ha propuesto un flujograma con tres pasos secuenciales para hacer el diagnóstico de DMD/DMB. En el primer paso o nivel se encuentran todos los pacientes con o sin historia familiar pero que no caminan para la edad de los 16 a 18 meses. También se encuentran los niños menores de cinco años quienes presentan el signo de Gowers y los pacientes con un aumento inexplicable de las transaminasas (141). El segundo paso en la vía al diagnóstico incluye la medición de la concentración de la CK, si esta se encuentra entre los límites normales se debe buscar otra explicación para los síntomas, diferente al diagnóstico de DMD/DMB. No obstante, si está considerablemente aumentada, se debe confirmar el diagnóstico y se continúa con el tercer paso, que incluye tomar una de las dos opciones siguientes: Una biopsia muscular que permita el estudio de inmunohistoquímica western blot, o bien buscar las deleciones o duplicaciones mediante las pruebas de PCR Multiplex o MLPA. Si se inicia por la biopsia y esta es negativa, se excluye el diagnóstico de DMD/DMB. Por otro lado, si es positiva, se deben hacer las pruebas moleculares, para buscar las deleciones o duplicaciones. Si estas últimas son positivas, se consideran confirmatorias de DMD/DMB. Si son negativas se deben hacer pruebas genéticas de secuenciamiento que en caso de ser positivas también confirmarían el diagnóstico. Si el tercer paso al diagnóstico inicia con las pruebas moleculares y son negativas se debe

hacer una biopsia muscular o el secuenciamiento. La biopsia muscular también se debe llevar a cabo en los casos en los que el secuenciamiento negativo siguió a las pruebas moleculares negativas (141).

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Todos los estudios incluidos son series de casos y muestran resultados similares. Cuando se emplea como estándar de referencia la evolución clínica, las técnicas diagnósticas comparadas muestran valores de sensibilidad altos, aunque variables y se podría concluir que en casos en los que las técnicas de amplificación del ADN no están disponibles, el western blot y la inmunohistoquímica son de utilidad.

Efectos adversos
Las técnicas de inmunohistoquímica, incluida el western blot, tienen como desventaja importante la necesidad de biopsia muscular, en comparación con las técnicas basadas en la amplificación del ADN, que se puede extraer de sangre periférica. Los efectos adversos de las biopsias musculares, pueden variar entre complicaciones locales (hematomas, infección, etc.) a complicaciones por el uso de anestésicos.

Costo efectividad
Aunque no hay información disponible en el medio, las pruebas de amplificación del ADN, pueden exceder en costo a las técnicas basadas en la detección por inmunohistoquímica de distrofina tales como histología y western blot.

Balance entre beneficios y daños
La decisión acerca del uso de un método diagnóstico o los otros va a depender de la disponibilidad del recurso físico y humano debidamente entrenado para realizarlo y de la facilidad metodológica del examen escogido. Al parecer, el western blot ofrece ventajas en estos factores y esto podría permitir un uso más amplio de esta técnica diagnóstica en nuestro país.

Diagnóstico de laboratorio de distrofia miotónica tipo 1

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba southern blot en sangre comparado con el estándar de oro (análisis de expansión de tripletas de DMPK 1) qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

10. Recomendación	
Se recomienda el uso de PCR* y de TP-PCR** en pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia miotónica tipo 1. Si los resultados continúan siendo dudosos se recomienda pasar al southern blot sobre ADN genómico. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯

* Polymerase Chain Reaction** Triplet Repeat Primed PCR

Introducción
La distrofia miotónica tipo 1 (DM 1, Enfermedad de Steiner) es la distrofia muscular más frecuente de inicio en la adultez, con una incidencia aproximada de 12/100.000 habitantes. Esta distrofia se hereda con

un patrón autosómico dominante y ocurre por una expansión inestable de las repeticiones CTG en la región 3´ del gen de la pretina quinasa de la distrofia miotónica (DMPK). El número de repeticiones considerado normal varía entre 5 y 35. Su expresión clínica es variable y la gravedad de los síntomas se relaciona con el número de repeticiones CTG. Se han descrito cuatro presentaciones: a. adulta, b. congénita, c. juvenil y d. tardía. Existen varios métodos de diagnóstico, clásicamente se ha usado el método de southern blot, pero este posee algunas debilidades, como requerir de grandes cantidades de ADN de alta calidad, ser un proceso laborioso y largo y poseer una capacidad de detección solo en casos con un amplio número de repeticiones, usualmente mayor a 100. Por otro lado, los métodos basados en PCR (*Polymerase Chain Reaction*), son más rápidos, requieren menor cantidad de ADN y son altamente específicos en los casos de menor número de repeticiones.

Fundamentación de la evidencia

Para esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia miotónica y los métodos de diagnóstico disponibles desde 1990. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se identificaron 224 artículos mediante búsqueda sistemática y de expertos, siete estudios contestaban la pregunta, cinco fueron observacionales descriptivos del tipo serie de casos y dos fueron guías de práctica clínica.

Descripción y análisis de la evidencia

El diagnóstico de la distrofia miotónica se basa en la integración de la clínica y la confirmación molecular. Durante muchos años, el método utilizado para la confirmación molecular fue el southern blot, no obstante, con la aparición de los métodos de PCR, se detectaron algunas debilidades del método de southern blot: en principio el método es dispendioso y requiere varios pasos que toman tiempo y que son altamente dependientes de la meticulosidad con la cual se realice el procedimiento; además, requiere de grandes cantidades de ADN de adecuada calidad y, en tercer lugar, solo logra detectar los casos con un número elevado de repeticiones CTG (142-143). Por el contrario, el método de PCR con sus diferentes variantes, PCR y análisis de fragmentos y el TP-PCR (*Triplet Repeat Primed* PCR), es rápido y fácil de realizar y requiere de mínimas cantidades de ADN, lo cual lo hace factible en los casos de bajo número de repeticiones o en la detección prenatal. Sin embargo, también presenta debilidades, la principal es que no permite detectar alelos expandidos; por tanto es muy útil para excluir DM1, siempre y cuando se encuentren dos alelos correspondientes al intervalo normal, pero en aquellos casos en los que se detecte un único alelo mediante PCR, será necesario confirmar o descartar la presencia de una expansión mediante otra técnica específica para la detección de expansiones como la TP-PCR, pues esta permite la detección de expansiones de cualquier tamaño, pero la identificación del alelo más pequeño es complicada y no permite la determinación del número de repeticiones.

Cheng y col. (144) y Orpana y col. (145) en una serie de casos reportaron una correlación alta entre los métodos de southern blot y PCR en cuanto al tamaño de la expansión, su heterogeneidad relativa y el patrón de bandas, pero no reportaron el valor numérico de dicha correlación. Fokstuen y col. (146) en otra serie de casos de pacientes sospechosos donde usó la estrategia de PCR para casos con menos de 100 repeticiones y el southern blot para los casos de más de 100 repeticiones, mostró una sensibilidad de 88% y una especificidad de 71%. En los casos de pacientes asintomáticos, la frecuencia de detección de anormalidad en la prueba genética fue de 20%. Este estudio pudo identificar que el enfoque previo a la realización de la prueba molecular era un predictor de mejor desempeño de la prueba diagnóstica. Magaña y col. (147)

en una serie de casos de pacientes mexicanos, usando únicamente PCR encontró una sensibilidad de 90% y una especificidad de 100%. Finalmente, Warner y col. (148) en un estudio con un diseño de evaluación de pruebas diagnósticas, que comparó PCR contra TP-PCR encontró una sensibilidad de 98% y una especificidad de 100%. No obstante, las series de casos identificadas no reportan mayor información acerca del espectro clínico de los pacientes. En el caso de Fokstuen y col. (146), el uso de la historia familiar como estándar de oro no es confiable en razón de la heterogeneidad clínica de la enfermedad, la variabilidad en la edad de inicio y el fenómeno de anticipación. Los estudios de Orpana (145) y Cheng (144) carecen de valores numéricos que permitan identificar el grado de correlación entre las pruebas o calcular los valores de sensibilidad y especificidad.

Las dos guías de práctica clínica (149-150) sugieren el uso inicial de los métodos basados en PCR, con lo cual es posible diagnosticar la mayoría de los casos y dejan el uso del southern blot como un segundo paso, en los casos en que la técnica de PCR deje resultados ambiguos. Ambos documentos hacen claridad de que la combinación de estos dos métodos logra el diagnóstico en el 100% de los casos y consideran innecesarios el uso de otros métodos de secuenciación. No obstante, estas guías carecen de la metodología específicamente diseñada para el desarrollo de guías de práctica clínica y corresponden más a consenso de expertos.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
La mayoría de los estudios son series de casos y consensos de expertos, de baja calidad metodológica.

Efectos adversos
No hay efectos adversos diferentes a los resultantes de una punción venosa.

Balance entre beneficios y daños
No es posible hacer un análisis de beneficios y daños, dado que la pregunta no corresponde a una intervención.

Diagnóstico por laboratorio de distrofia facioescapulohumeral

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular facioescapulohumeral el análisis por southern blot de repeticiones en la región D4Z4 qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia facioescapulohumeral?

11. Recomendación	
Se recomienda el análisis de repeticiones del fragmento D4Z4 mediante southern blot para evaluación diagnóstica en personas con cuadro clínico compatible con distrofia muscular facioescapulohumeral, siempre y cuando se descarten las distrofias más prevalentes (Duchenne/Becker). *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯

Introducción

La distrofia muscular facioescapulohumeral (DFEH) es una de las más comunes después de las distrofinopatías y la distrofia miotónica, con una prevalencia de 1 en 20.000 (151). Se caracteriza por debilidad facial y de la cintura escapular, con posterior progresión al compartimiento anterior de la pierna, a los músculos abdominales y de la cintura pélvica (152). La debilidad de los músculos orbicularis oculi y orbicularis oris da una apariencia facial típica a estos pacientes. La afectación muscular es usualmente, aunque no siempre, asimétrica (151).

El signo de Beevor, que se produce por debilidad de la parte inferior del recto abdominal, se considera característico de este tipo de distrofia y en algunas publicaciones tiene sensibilidad del 90% y especificidad cercana al 100%, aunque en la mayor parte de los casos no se tuvo diagnóstico molecular (153-154). Egel y col. (155) realizaron un estudio en 28 pacientes con DFEH genéticamente confirmada y 65 pacientes con otras enfermedades neuromusculares y encontraron especificidad de 97% y sensibilidad de solo el 54% para el diagnóstico de DFEH. La contradicción de los valores de sensibilidad de este signo en estos estudios, se debe probablemente a la inclusión de pacientes con fenotipos atípicos, ya que esta enfermedad puede tener una alta variabilidad en la expresión clínica.

En la mayoría de los casos de DFEH la alteración genética se encuentra en la región subtelomérica del cromosoma 4q, esta región contiene un grupo de repeticiones de 3.3 kb, D4Z4, las cuales en la población general varían entre 11 y 100 unidades. En los pacientes con DFEH hay una contracción de este grupo de repeticiones entre 1 y 10 unidades (156-157). No hay pruebas bioquímicas o histológicas que permitan establecer el diagnóstico de DFEH, por lo que este se fundamenta en las características clínicas y pruebas moleculares. El diagnóstico molecular se hace con el análisis por southern blot de fragmentos de ADN digerido por un grupo de enzimas de restricción, prueba con la que casi siempre se llega al diagnóstico preciso; pues a pesar de que la técnica es compleja, dispendiosa y requiere grandes cantidades de ADN, hasta ahora no hay otra prueba con mejor rendimiento en todas las poblaciones (156-157). Se ha propuesto La PCR *long*, pero esta no permite identificar más de 6 unidades de D4Z4. En Japón la mayoría de los pacientes tienen entre 1 y 7 repeticiones de D4Z4 por lo que con la PCR *long* se pueden detectar el 95% de los casos (158), pero en caucásicos, por ejemplo, el tamaño de las repeticiones va entre 1 y 10. En Colombia no se ha realizado la caracterización genética de esta enfermedad.

Fundamentación de la evidencia

Para esta pregunta se realizó una búsqueda para la DFEH y los métodos diagnósticos con especial énfasis en el análisis por southern blot de repeticiones de la región D4Z4 desde 1989. Se encontraron 54 estudios por búsqueda sistemática, y 10 más por búsqueda manual. Dos estudios contestaban la pregunta, del tipo series de casos. Se encontró un consenso de expertos con recomendaciones para el proceso diagnóstico en DFEH.

Descripción y análisis de la evidencia

En 1997 Upadhyaya y col. (159) realizaron un estudio para determinar la sensibilidad y especificidad del análisis de repeticiones de D4Z4 en 130 pacientes con diagnóstico clínico de DFEH y 200 controles de la población general. Encontraron una sensibilidad de 94.6% y una especificidad del 100% para un fragmento igual o menor a 34Kb (8 repeticiones o menos de D4Z4).

Scionti y col. (160) en un estudio que incluyó 801 sujetos sanos y 253 pacientes con DFEH no relacionados, encontraron que 80.6% de los pacientes con DFEH portaban alelos D4Z4 con 1 a 8 repeticiones, el 7.5% tenían entre 9 y 10 y el resto 11.8% mostraban alelos largos de más de 11 repeticiones, en ambas copias del cromosoma 4. Además 3% de los individuos sanos del grupo control tenían entre 4 y 8 unidades D4Z4. Para explicar la razón por la cual hay individuos que tienen contracciones en los alelos D4Z4 pero no signos clínicos de DFEH, diferentes estudios han encontrado que hay haplotipos que permiten el desarrollo de la enfermedad en personas con pequeñas repeticiones de D4Z4. Se ha reportado un polimorfismo proximal a la repetición y uno distal 4qA que cuando están presentes constituyen el fondo genético en el cual la contracción del fragmento D4Z4 es patogénica permitiendo la expresión del gen DUX 4, normalmente silente, esto llevaría a cambios en la cromatina (161-164). Con base en estos hallazgos se han propuesto métodos para tamizar en los cuales no se determina la extensión de las repeticiones D4Z4, si no la presencia de estos haplotipos permisivos en personas con un cuadro clínico compatible (165). Sin embargo, estos datos no fueron corroborados por el estudio de Scionti y col., donde solo 50% de los pacientes con FSH mostraron contracción D4Z4 asociada a estos haplotipos permisivos. Dado que la patogénesis de la enfermedad no se conoce con certeza, que los datos han sido contradictorios, y que estos haplotipos se presentan con una frecuencia alta en la población general, 1.3 % en el estudio de Scionti (160), ninguna de estas técnicas reemplaza el análisis de repeticiones de D4Z4 para el diagnóstico de DFEH.

Las guías de práctica clínica publicadas por Lemmers y col., son el resultado de un consenso de expertos realizado en el 2010 (166) y recomiendan el southern blot para el análisis de repeticiones del fragmento D4Z4 como herramienta diagnóstica en pacientes con un cuadro clínico compatible con DFEH. Pruebas genéticas adicionales solo se sugieren cuando los resultados sean confusos, inesperados para el fenotipo o para fines de investigación y se deben hacer en laboratorios de referencia más especializados en diagnóstico de DFEH.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
La mayoría de los estudios son series de casos y consensos de expertos.

Efectos adversos
No hay efectos adversos diferentes a los resultantes de una punción venosa.

Balance entre beneficios y daños
No es posible hacer un análisis de beneficios y daños, dado que la pregunta no corresponde a una intervención.

Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular de cinturas, las pruebas de western blot para calpaína 3, disferlina, sarcoglicanos y lamina A/C comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para diagnóstico de estas distrofias?

12. Recomendación	
Se recomienda el análisis por western blot en músculo para calpaína 3, disferlina y sarcoglicanos para confirmar el diagnóstico molecular en personas con cuadro clínico compatible con distrofia muscular de cinturas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○
13. Recomendación	
No se sugiere la realización del western blot para la lamina A/C y en caso de sospecha de laminopatía se debe realizar un estudio molecular directamente. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓↓ ⊕⊕○○

Introducción

En los años 50, se empezó a utilizar el término distrofia de cinturas para agrupar un grupo de enfermedades que se caracterizaban por debilidad proximal, con patrón de herencia autosómico y que respetaban la musculatura facial y la distal de las extremidades. Así estos pacientes podían ser separados de las distrofias ligadas al X (Duchenne y Becker) y la facioescapulohumeral (167). Desde entonces, principalmente en las dos últimas décadas, se han encontrado cantidad de mutaciones en genes específicos relacionados con estas distrofias musculares.

Hasta el momento se conocen 8 autosómicas dominantes y 19 autosómicas recesivas, las cuales se nominan con los números 1 y 2 respectivamente y luego se adiciona una letra en orden alfabético para cada una de ellas (168-169). El diagnóstico diferencial es amplio e incluye las miopatías inflamatorias, metabólicas, otras distrofia musculares como la distrofia miotónica proximal (tipo 2), trastornos de la unión neuromuscular y otros de origen neurogénico como la atrofia muscular espinal. El examen clínico, los niveles de elevación de CPK y el estudio electrodiagnóstico son claves para hacer la primera aproximación en muchos de estos casos.

El análisis histológico permite también identificar cambios distróficos y excluir algunas enfermedades, como la de Pompe o las miopatías mitocondriales. Sin embargo, serán la combinación de los hallazgos clínicos, con la aplicación de técnicas especializadas de inmunohistoquímica, inmunoblot y pruebas genéticas las que permitirán llegar a un diagnóstico específico en un porcentaje considerable de los casos de distrofia muscular de cinturas (170). Esto es importante para predecir las complicaciones y prevenirlas o tratarlas en forma oportuna y también para brindar la asesoría genética en forma más precisa a los pacientes.

Distrofia muscular tipo 2B

La distrofia muscular tipo 2B es causada por mutaciones en el gen DYSF (167). Mutaciones en este gen son también responsables de las miopatías distales Miyoshi y miopatía de inicio en el compartimiento anterior de las piernas y de hiperckemia aislada (168-169). La disferlina se expresa además del musculo en los monocitos CD14+. Ho y colaboradores realizaron un estudio de 12 pacientes con miopatía tipo Miyoshi y LGMD2B y sugirieron con base en los resultados obtenidos, que estudiar la expresión de disferlina en monocitos puede ser un método diagnóstico confiable y menos invasivo, alternativo a la biopsia muscular en pacientes con disferlinopatía (169).

Fundamentación de la evidencia
Para esta pregunta se realizó una búsqueda de artículos desde 1990, para la distrofia de cinturas y los métodos diagnósticos, también se incluyeron los términos western blot, inmunoblot e inmunohistoquímica. Se encontraron 799 estudios por búsqueda sistemática, y 67 más por búsqueda manual. Se incluyeron en total 17 estudios de los cuales se podían extraer datos para responder la pregunta.

Para la distrofia muscular tipo 2B se realizó una búsqueda para la distrofia de cintura tipo 2B, disferlinopatía y diagnóstico, western blot o inmunoblot. Se encontraron 63 artículos por búsqueda sistemática, ninguno adicional por búsqueda manual. Se incluyeron 3 estudios de los que se podían extrapolar datos, aunque ninguno responde la pregunta.

Descripción y análisis de la evidencia
Las distrofias musculares de cinturas son un grupo muy heterogéneo de enfermedades. Ninguno de los diferentes tipos se puede distinguir con base en el estudio histológico y electrodiagnóstico, por ello en muchos de los casos es necesario el uso de técnicas de inmunoanálisis y moleculares para llegar al diagnóstico preciso y una de estas técnicas es el western blot que permite identificar diversas proteínas musculares. Se puede hacer el análisis de varias de estas proteínas al tiempo con la técnica desarrollada por Anderson y col. (171), pero para cada una el estudio de western blot tiene diversa utilidad.

Calpaína 3:
Para confirmar la deficiencia de calpaína 3, responsable de la distrofia de cinturas 2A (172), se utiliza el western blot, con anticuerpos específicos; sin embargo, la calpaína 3 se degrada fácilmente (171) y en otros tipos de distrofia muscular se puede ver una deficiencia secundaria (173-175), además también hay casos genéticamente confirmados, en los cuales la proteína puede ser normal (176-177). Algunas mutaciones no causan reducción en los niveles de proteína, en estos casos el western blot puede ser normal, pero hay una inactivación funcional, la cual se puede confirmar por la evaluación de la actividad autocatalítica de la enzima y así guiar el estudio genético (176-180).

El análisis de western blot de la deficiencia de calpaína normalmente se hace con 3 anticuerpos que permiten identificar 3 bandas, una de 94 kd, una de 30 kd y una de 60 kd (173). Groen y col. (181) en un estudio con 85 pacientes en quienes se hizo la secuenciación completa del gen de la calpaína, 79 de ellos no relacionados entre sí, encontraron una especificidad de 100% y una sensibilidad de 23 % para el diagnóstico de LMGD2A si todas las bandas estaban ausentes. Estos datos fueron variables si una o más de las bandas estaban presentes como se indica en la tabla 1. De estos pacientes 42 tenían dos mutaciones, 15 tenían una sola mutación y en 28 no se encontró mutación. Los pacientes con una sola mutación no tenían mutaciones en otros genes. De los pacientes sin mutaciones uno resultó ser distrofia de Becker (en este no se pudo realizar análisis proteico por escasa muestra de músculo) y dos tenían distrofia de cinturas tipo 2B con reducción secundaria de calpaína con una banda fuerte de 60 Kd. En el estudio de Sáenz y col. se determinó la sensibilidad y especificidad del western blot para diagnóstico de LMGD2A en 119 pacientes homocigóticos para mutaciones en el gen de la calpaína 3. Excluyeron 27 pacientes en los que solo se encontró una mutación. Reportaron una especificidad de 88.9% y una sensibilidad de 51% si todas las bandas estaban ausentes. Los demás datos y la comparación de los resultados de los dos estudios se pueden ver en las tablas 21 y 22. Los autores también encontraron que si el fenotipo y el western blot sugerían una calpainopatía la probabilidad de obtener un test molecular positivo era de 90.8%.

Tabla 21. Especificidad y sensibilidad del western blot para calpaína en los estudios de Groen y Sáenz

Estudio	Groen		Sáenz	
Patrón de las bandas en western blot	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad
Ausencia de todas las bandas	100	23	88.9	51
Ausencia de las bandas de 94 kd	94	38	76.9	57.4
Ausencia de la banda de 30 kd	88	58	X	X
Ausencia de la banda de 60 kd	94	23	X	X
Reducción de la banda de 60 kd	94	62	X	X
Ausencia de las bandas de 94 y 30 kd	94	38	X	X
Ausencia de las bandas de 94 y 30 kd sin una banda de 60 kd más fuerte	100	38	X	X
Ausencia de las bandas de 30 kd y de 60 kd	100	23	X	X
Banda de 60 kd más fuerte	92	47	X	X

Tabla 22. Correlación entre la ausencia de las diferentes bandas de la calpaína en el western blot y la detección de mutaciones (Sáenz)

	Detección de mutaciones	No detección de mutaciones	Sensibilidad	Especificidad
Banda de 94 kd ausente	31	15	57.4	76.9
Banda de 60 kd ausente	26	7		
Banda de 30 kd ausente	28	13		
Todas las bandas de la calpaína ausentes	21	6	51	88.9
Banda de 94 kd presente	23	50	59.6	77.2
Banda de 60 kd presente	25	56		
Banda de 30 kd presente	19	44		
Todas las bandas de la calpaína presentes	19	43	52.5	87.8
Cualquiera de las bandas presente	28	56	42.8	90.3

En la serie de pacientes con distrofia de cinturas publicada por Gugliere y col. (182) de 181 pacientes en quienes guiaron el diagnóstico molecular de acuerdo al resultado del análisis de proteínas, encontraron que 77 pacientes tenían alteración de la calpaína por western blot, de estos confirmaron mutaciones en 61%, uno de estos pacientes mostró una mutación en el gen FKRP (LMGD2I). Además analizaron el gen de la calpaína 3 en los pacientes en quienes todo el análisis de las proteínas fue normal y encontraron mutaciones responsables de enfermedad en un paciente.

Fanin y col. (183) realizaron análisis de 550 biopsias musculares de pacientes con distrofia de cinturas de inicio en la infancia o en la edad adulta, pacientes con miopatía próximo distal y con hiperckemia asintomática. En estos pacientes excluyeron distrofinopatías y realizaron western blot para calpaína 3, disferlina y alfa sarcoglicano e inmunohistoquímica para caveolina 3 y emerina. Posteriormente realizaron estudio molecular exhaustivo. Encontraron en 103 pacientes una alteración cuantitativa (por western blot) o funcional de la calpaína. De estos 103 pacientes en 87 (84.5%) se logró identificar el defecto molecular en el gen de la calpaína.

Disferlina:

La disferlina es la proteína deficitaria en la distrofia de cinturas tipo 2B (184) y el análisis de su deficiencia se hace por inmunohistoquímica y por western blot en músculo y en monocitos (171, 185-186) con excelente rendimiento diagnóstico en el músculo.

Vainzof y col. (187) en un grupo de 171 pacientes con distrofia muscular, encontraron 12 con deficiencia de disferlina en el western blot del músculo y en todos los casos se corroboró la alteración molecular. En comparación el western blot se realizó en 70 pacientes con otras distrofias musculares y en todos los casos la disferlina fue normal. Similares resultados reportaron Fanin y col. en 12 pacientes con diagnóstico molecular de disferlinopatía, todos con déficit de la proteína en el western blot. Kawabe y col. (188) en 14 pacientes, de 10 familias Italianas con déficit de disferlina de menos del 20% por western blot, encontraron mutaciones en el gen de la disferlina en todos los casos.

Tagawa y col. (189) reportaron en el 2003 los resultados de un estudio realizado en 107 pacientes con distrofia de cinturas o miopatía tipo Miyoshi a quienes realizaron western blot para disferlina, encontrando en total 31 pacientes con disminución o ausencia de la disferlina y en todos los casos confirmaron la presencia de mutaciones responsables de disferlinopatía. Además, realizaron el estudio molecular en 7 pacientes con fenotipo Miyoshi y proteína normal en el western blot y no encontraron mutaciones en el gen de la disferlina en ningún caso.

D Luna y col. (190) reportaron los resultados del western blot para disferlina en los músculos de 20 pacientes con disferlinopatía comprobada molecularmente y en todos los casos este fue anormal.

Krahn y col. (191) realizaron un estudio en una muestra de 134 pacientes con sospecha de disferlinopatía por el cuadro clínico o el análisis de las proteínas, incluyendo 38 reportados previamente (192-193). A todos les hicieron secuenciación del gen de la disferlina. De estos se tenían disponibilidad de western blot para 89 casos que mostró reducción marcada de la proteína.

Klinge y col. (194) reportaron una serie de 36 pacientes en los que se estableció el diagnóstico de disferlinopatía por déficit de la proteína en la biopsia muscular o por pruebas moleculares. De los pacientes con diagnóstico molecular se disponía del resultado de western blot para 22 y en todos ellos este era francamente anormal. Además encontraron una reducción secundaria de calpaína 3 y caveolina 3. Gallardo y col. (195) reportaron similares resultados en 17 pacientes homocigóticos para mutaciones patogénicas en el gen de la disferlina con western blot en músculo anormal. En 21 pacientes control que tenían otras enfermedades neuromusculares el western blot fue normal.

Cacciotolo y col. (196) en una serie de 65 pacientes con distrofia de cinturas o miopatía tipo Miyoshi con 20% o menos de disferlina en el western blot realizaron una exhaustiva búsqueda de mutaciones en el gen de la disferlina, encontrando en todos los casos mutaciones patogénicas, ellos llegaron a la conclusión de que una reducción del 20% de la disferlina en el western blot se puede usar para identificar pacientes con LGMD2B con 100% de seguridad.

En la serie de pacientes italianos de Guglieri y col. (182) 37 pacientes tenían disferlinopatía, 29 de ellos con datos para western blot todos alterados, en 27 casos se encontraron mutaciones y en dos el estudio molecular fue negativo. En 11 de los pacientes en que se confirmó alteración molecular en el gen de la disferlina también se observó reducción secundaria de la calpaína 3 en el western blot. El estudio de Fanin y col. (183) en 550 biopsias de pacientes italianos encontró 39 casos con déficit de disferlina por western blot y en todos se encontró la mutación.

Solo en el estudio de Rosales y col. (197) en un grupo de 21 pacientes, se reportó la sobreexpresión de disferlina en el western blot en músculo en 3 casos con mutaciones patogénicas comprobadas; sin embargo, estos pacientes tenían déficit de la proteína por inmunohistoquímica.

Ningún estudio tuvo por objeto la evaluación de los desenlaces propuestos en la pregunta; sin embargo, con los datos extraídos de los diversos estudios podemos concluir que existe una muy buena correlación, cercana al 100%, entre el western blot para disferlina en músculo y las pruebas moleculares.

Sarcoglicanos:

Los sarcoglicanos alfa, beta, gamma y delta son los responsables de las distrofias de cinturas 2D, 2C, 2E y 2F respectivamente. (198-201)

El diagnóstico de las sarcoglicanopatías se basa principalmente en demostrar la ausencia de estas proteínas por inmunohistoquímica o por western blot. Cuando hay una deficiencia en uno de los sarcoglicanos, se altera todo el complejo por lo que se detectarán cambios variables en los demás (202-203); adicionalmente, como este complejo está en relación directa con la distrofina, en la inmunohistoquímica se pueden ver también reducciones secundarias en la reactividad de la distrofina cuando hay una alteración en los sarcoglicanos y viceversa, lo cual puede llevar a errores diagnósticos si no se hace una evaluación conjunta de estas proteínas, máxime cuando muchos pacientes con sarcoglicanopatías pueden tener un fenotipo altamente similar al de los pacientes con Duchenne.

De muy pocos estudios se puede extrapolar una correlación molecular y de western blot para sarcoglicanos, en casi todos los casos el estándar de oro fue el análisis de las proteínas.

En la serie italiana de Guglieri y col. (182) de los 181 pacientes 38 tenían una sarcoglicanopatía por western blot e inmunohistoquímica y solo en 4 de ellos no se encontraron mutaciones en los genes de los sarcoglicanos. En el estudio de 550 biopsias musculares de pacientes con distrofia de cinturas o hiperckemia de Fanin y col. (183) se encontraron 75 pacientes con alteración en el alfa sarcoglicano por western blot, de estos 58 (77.3%) tenían mutaciones en los genes de los sarcoglicanos.

Klinge y col. (204) realizaron un estudio en 24 pacientes con sarcoglicanopatías, a los cuales realizaron análisis de ADN. Encontraron que 54% tenían alteración en el gen del alfa sarcoglicano, 29% en el del beta sarcoglicano, 13% en el gamma sarcoglicano y 4% en el delta sarcoglicano. En 100% de los casos todos los componentes del complejo estuvieron reducidos en el western blot, no se lograron identificar patrones de expresión específicos relacionados con un gen determinado. El alfa y el gamma sarcoglicano se encontraron especialmente disminuidos en todos los casos.

Poggue y col. (205) en un estudio realizado en pacientes con distrofia de cinturas encontraron déficit de sarcoglicanos por western blot e inmunohistoquímica en 14 pacientes, de estos 5 tenían mayor reducción en el gamma sarcoglicano y en 10 se encontraron mutaciones en los genes de los sarcoglicanos. Los pacientes con mutaciones en el beta y delta sarcoglicanos mostraron gran alteración en todo el complejo y un paciente con mutación en el gamma sarcoglicano mostró un patrón de alfa sarcoglicano normal en el análisis de proteínas, lo que sugiere que la evaluación del alfa sarcoglicano en forma aislada no es suficiente para excluir una sarcoglicanopatía.

Ningún estudio buscó la sensibilidad y especificidad del western blot para el diagnóstico de sarcoglicanopatía, pero en todos la determinación por esta técnica y la inmunohistoquímica fue el estándar para el establecer el diagnóstico y guiar el estudio molecular.

Lamina A/C:

La lamina A/C es la proteína deficitaria en los pacientes con distrofia de cinturas tipo 1B. Hay diferentes fenotipos asociados a alteraciones en la lamina A/C por mutaciones en el gen LMNA, estos incluyen distrofia muscular de Emery Dreifuss, distrofia de cinturas autosómica dominante y distrofia muscular congénita (206). Las diferentes características clínicas pueden orientar el diagnóstico y la aparición de contracturas tempranas, debilidad marcada de los músculos del cuello, presencia de cardiopatía y trastornos de conducción y muerte súbita sugieren la posibilidad de una laminopatía (207-209).

Menezes y col. (210) en una serie de 13 pacientes de 11 familias con mutaciones en el gen LMNA, de los cuales 3 tenían el fenotipo de distrofia de cinturas, todos con cardiomiopatía y trastornos del ritmo cardiaco, con contracturas tempranas en codo y debilidad del cuello. Realizaron western blot en 9 pacientes, de estos 5 tenían expresión reducida de la lamina A/C; además realizaron western blot para lamina A/C en biopsias de 216 pacientes con distrofia de cinturas o distrofia muscular congénita. En 12 muestras la expresión de lamina A/C estaba alterada, de estos en 2 pacientes se identificaron mutaciones en el gen LMNA, otros 2 tenían mutaciones en el gen CAPN3 y 8 permanecieron sin diagnóstico. De los 204 pacientes con resultados normales, en 4 casos se identificó posteriormente una mutación patogénica en el gen LMNA (210). Los autores concluyen que como no secuenciaron el gen LMNA en los 216 pacientes no fue posible calcular valores confiables de sensibilidad y especificidad del western blot para la lamina A/C; sin embargo, estos datos sugieren que aproximadamente la mitad de los pacientes con laminopatías tienen reducción de los niveles de lamina A/C en el músculos.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

La evidencia no es suficiente para hacer una recomendación o sugerencia, aunque los datos señalados apuntan a que el análisis de western blot para lamina A/C puede no ser muy útil y que en presencia de un cuadro clínico sugestivo se podría hacer directamente el estudio molecular.

Calidad de la evidencia

No hay para cada una de las proteínas evidencia que permita establecer valores de sensibilidad y especificidad. Muchas de las publicaciones encontradas no fueron incluidas porque no realizaron el análisis genético que se requiere para responder la pregunta, el diagnóstico específico en estos casos fue establecido por el déficit de la proteína determinado por inmunohistoquímica o por western blot. Otra limitación encontrada es que las técnicas moleculares son diferentes en muchos de los estudios, pues fueron publicados en años distintos con disponibilidad de recursos diagnósticos de acuerdo al momento y de ahí el inconveniente de agrupar todas estas pruebas en una sola categoría. Finalmente, todos los estudios fueron series de casos.

Efectos adversos

En los estudios no se reportan efectos adversos de la biopsia muscular o de la punción venosa.

Balance entre beneficios y daños

No es posible hacer un análisis de beneficios y daños, dado que la pregunta no corresponde a una intervención.

Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas tipo 2B

¿En pacientes con sospecha de disferlinopatía, la prueba de inmunoblot en sangre comparada con las pruebas moleculares que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas tipo 2B o disferlinopatía?

14. Recomendación	
No se recomienda el uso del western blot en monocitos como prueba inicial para el diagnóstico de disferlinofopatía o distrofia de cinturas tipo 2B, en pacientes con sospecha de distrofia de cinturas. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓↓ ⊕○○○
15. Recomendación	
Se sugiere el western blot en sangre cuando el fenotipo es altamente sugestivo de una disferlinopatía y no hay suficiente tejido muscular para el estudio de inmunohistoquímica o western blot en músculo. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓? ⊕○○○

Introducción

La distrofia muscular tipo 2B es causada por mutaciones en el gen DYSF (211). Mutaciones en este gen son también responsables de las miopatías distales Miyoshi y miopatía de inicio en el compartimiento anterior de las piernas y de hiperckemia aislada (212-213). La disferlina se expresa además del músculo en los monocitos CD14+. Ho y col. (214) realizaron un estudio de 12 pacientes con miopatía tipo Miyoshi y LGMD2B y sugirieron con base en los resultados obtenidos, que estudiar la expresión de disferlina en monocitos puede ser un método diagnóstico confiable y menos invasivo, alternativo a la biopsia muscular en pacientes con disferlinopatía.

Fundamentación de la evidencia
Para esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia de cintura tipo 2B, disferlinopatía y diagnóstico, western blot o inmunoblot. Se encontraron 63 artículos por búsqueda sistemática, ninguno adicional por búsqueda manual. Se incluyeron 3 estudios de los que se podían extrapolar datos, aunque ninguno responde la pregunta.

Descripción y análisis de la evidencia
En general el diagnóstico de las disferlinopatías se hace con la detección del déficit de la proteína por inmunohistoquímica o por western blot en músculo. Ho y col. (214) propusieron una estrategia menos invasiva, realizando el análisis de la proteína por western blot en monocitos.

Gallardo y col. (215) realizaron un estudio para comparar la expresión de disferlina por western blot en músculo y en monocitos en 17 pacientes homocigóticos para mutaciones en el gen de la disferlina y en 21 controles con otras enfermedades neuromusculares. Ellos encontraron una correlación del 100% entre el western blot en músculo y en sangre, con niveles de expresión de la proteína similares en las dos pruebas. Además en los 21 controles con otras enfermedades musculares la expresión de disferlina fue normal.

De Luna y col. (216) realizaron un estudio para determinar la utilidad del análisis molecular del gen de la disferlina usando RNAm de monocitos en 34 pacientes. De estos, a 25 se les hizo western blot en monocitos, de estos 15 tenían también western blot en sangre, con niveles similares de expresión de la proteína. En todos los pacientes se encontró la alteración molecular en el gen de la disferlina.

Rosales y col. (217) realizaron la caracterización molecular en 21 pacientes con diagnóstico de disferlinopatía. De estos en 6 casos realizaron western blot en monocitos para la disferlina. De estos 6 casos, 4 tenían reducción de la proteína y en 2 había sobreexpresión de esta. Estos hallazgos coincidieron con los del western blot en el musculo, sin embargo en estos pacientes la expresión de la disferlina por inmunohistoquímica estaba alterada.

Varios de los investigadores del primer estudio citado hacen parte del mismo grupo que realizó la segunda publicación, por lo que los datos aún deben ser corroborados por otros grupos. Sin embargo, estos resultados sugieren que el western blot en monocitos puede ser una herramienta útil, si la cantidad de músculo es insuficiente para realizar el estudio de disferlina en músculo. En pacientes con distrofia de cinturas dado que muchos fenotipos pueden ser causados por un mismo genotipo, el estudio en sangre para el déficit de una sola proteína puede tener valor limitado, la biopsia muscular, permite un análisis amplio de las diferentes proteínas musculares.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Hay poca evidencia disponible, los artículos son series de casos.

Efectos adversos
En los estudios no se reportan eventos adversos para la punción venosa.

Balance entre beneficios y daños
No es posible hacer un análisis de beneficios y daños dado que la pregunta no corresponde a una intervención.

Diagnóstico por inmunohistoquímica de distrofia de cinturas

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular de cinturas, el estudio inmunohistoquímico para sarcoglicanos, disferlina, caveolina 3, alfa distroglicano, laminina alfa 2, miotilina, lamina A/C, comparado con pruebas moleculares qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de estas distrofias?

16. Recomendación	
Se recomienda el análisis por inmunohistoquímica para distrofias por deficiencia de sarcoglicanos, disferlina, y cavedolina 3, en pacientes con distrofia de cinturas en quienes se haya descartado una distrofinopatía. Se recomienda el análisis por inmunohistoquímica para distroglicanos y laminina alfa 2 en pacientes con sospecha de distrofia de cinturas y epilepsia y cambios en la sustancia blanca cerebral. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯
17. Recomendación	
Se recomienda análisis por inmunohistoquímica para miotilina en distrofia de cinturas y con biopsia muscular compatible. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯
18. Recomendación	
No se recomienda el análisis por inmunohistoquímica para distrofia por Lamina A/C en pacientes con distrofia de cinturas. Se sugiere un estudio molecular. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓? ⊕◯◯◯

Introducción
Distrofia muscular de cinturas es un término usado para incluir todas aquellas distrofias musculares que inician en la infancia o en la edad adulta, con herencia autosómica y que se caracterizan por debilidad proximal y cambios distróficos en la biopsia muscular (218). Son enfermedades raras con una prevalencia estimada de 1 en 14500 a 1 en 123000 (219-220).

En la serie de Norwood y col. (221) las distrofias de cinturas correspondían al 6% de los pacientes con enfermedades neuromusculares evaluados en esta unidad. Dada la numerosa cantidad de genes y defectos proteicos implicados en la etiopatogenia de este grupo de distrofias, el diagnóstico preciso no es posible con el examen clínico y electrodiagnóstico y requiere de pruebas bioquímicas y moleculares especializadas (222).

Las pruebas bioquímicas por western blot o inmunohistoquímica permiten la detección de proteínas musculares, y la alteración en el patrón de expresión de estas puede definir en muchos casos el tipo de distrofia de cinturas y/ o guiar las pruebas moleculares necesarias para el diagnóstico (223).

Fundamentación de la evidencia
Para esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia de cinturas y diagnóstico, inmunohistoquímica y biopsia muscular. Se encontraron 242 artículos por búsqueda sistemática, ninguno adicional por búsqueda manual. Se incluyeron 25 estudios de los que se podían extrapolar datos, aunque ninguno responde la pregunta.

Descripción y análisis de la evidencia
El análisis de la expresión de las diferentes proteínas en el músculo puede hacerse por western blot o por inmunohistoquímica. Ambas pruebas son útiles para determinar la ausencia, disminución o alteración de la expresión de las proteínas y establecer el diagnóstico preciso en este tipo de distrofias y serán la guía para definir el diagnóstico molecular en muchos casos (223).

En la serie de Fanin y col. (224) llegó a un diagnóstico molecular en 60% de 346 pacientes con distrofia de cinturas, este valor fue más alto si el inicio era en la infancia, en donde se llegó al diagnóstico en el 77% de los casos, pero cuando un defecto proteico había sido identificado en el musculo se llegó al diagnóstico molecular en el 87% de los casos de distrofia de cinturas.

Se puede realizar estudio inmunohistoquímico para muchas de las proteínas musculares. Ninguna de las publicaciones incluidas en el análisis tenía como objetivo los desenlaces propuestos en esta pregunta. Los detalles de los estudios se exponen a continuación:

Sarcoglicanos:
Los sarcoglicanos alfa, beta, gamma y delta son los responsables de las distrofias de cinturas 2D, 2C, 2E y 2F respectivamente (225-228). Estas proteínas forman un complejo tetramérico en la membrana de la célula muscular que estabiliza la asociación de la distrofina con los distroglicanos y contribuye a la estabilidad del cito esqueleto. Los 4 están relacionados funcional y estructuralmente pero cada uno tiene una localización cromosómica distinta (229). La frecuencia relativa de mutaciones en los 4 genes es alfa>beta>gamma>delta en una relación de 8:4:2:1 (230).

El análisis de la proteína se puede hacer por western blot y por inmunohistoquímica y este fue el estándar de oro en la mayoría de las publicaciones encontradas. Muchas series de pacientes con sarcoglicanopatías no se incluyeron porque carecían del análisis molecular.

En el estudio de Guglieri y col. (231) un total de 38 pacientes mostraron deficiencia de uno o más componentes del complejo sarcoglicano por inmunohistoquímica. De estos, en 28 pacientes se identificaron mutaciones en ambos alelos de uno de los genes de los sarcoglicanos (20 homocigóticos y 8 heterocigóticos compuestos). El defecto proteico no permitió predecir el genotipo, excepto para el gamma sarcoglicano cuya deficiencia se asoció con mutaciones en el gen SGCG. El grado de deficiencia de la proteína en este estudio se relacionó en forma directa con la gravedad del fenotipo, en 15 pacientes con ausencia total de la proteína el inicio de la enfermedad fue más temprano que en aquellos con deficiencia parcial de esta.

Klinge y col. (232) en estudio con 24 pacientes encontraron en el 100 % de los casos variable alteración en la inmunohistoquímica en todos los componentes del complejo, sin que se pudiera predecir la alteración

molecular específica de acuerdo a los patrones de expresión de las proteínas. De sus pacientes el 54% tenían mutaciones en el gen del alfa sarcoglicano, 29% en el beta sarcoglicano, 13% en gamma sarcoglicano y 4% delta sarcoglicano.

Duggan y col. (233) realizaron inmunohistoquímica a 556 biopsias musculares, encontraron que 54 tenían una sarcoglicanopatía (10%), de estos 50 tenían estudio molecular y en 29 casos (58%), se encontraron mutaciones en los genes de los sarcoglicanos.

Pogue y col. (234) en una serie de 14 pacientes con sarcoglicanopatías diagnosticada por el déficit de la proteína por western blot e inmunohistoquímica, encontraron alteración molecular en los genes que codifican los sarcoglicanos en 10 casos. En 8 pacientes con calpainopatía comprobada molecularmente, la inmunohistoquímica para sarcoglicanos fue normal. 3 de los pacientes con sarcoglicanopatía primaria habían sido diagnosticados como distrofinopatía porque tenían una reducción parcial de la expresión de distrofina en la inmunohistoquímica.

Kefi y col. (235) en una serie de 101 pacientes con distrofia muscular tipo 2C en pacientes portadores de una misma mutación en el gen que codifica el gamma sarcoglicano, encontraron que los estudios de inmunohistoquímica mostraron ausencia total de gamma sarcoglicano en todos los casos, la expresión de B sarcoglicano fue variable y las de alfa y delta sarcoglicano normal o ligeramente reducida.

Con las diferentes técnicas moleculares usadas por los investigadores de los estudios citados, en muchos casos no se encuentran mutaciones en los genes de los sarcoglicanos, a pesar de que el estudio molecular se realizó específicamente en aquellos pacientes con inmunohistoquímica para sarcoglicanos alterada. Es decir que aún sin demostrar una mutación, si la expresión de la proteína está alterada, el diagnóstico sigue siendo el de una sarcoglicanopatía, siempre que se hayan descartado que esta sea secundaria a la deficiencia de otra proteína del complejo distrofina, sarcoglicano distroglicano.

Disferlina:
La disferlina es la proteína deficitaria en la distrofia de cinturas tipo 2B (236). El análisis de la deficiencia de la proteína se hace por inmunohistoquímica y por western blot en músculo y en monocitos (237-239). En el estudio de Gugliere y col. (231) 37 pacientes presentaron ausencia o disminución de la expresión sarcolemal de disferlina, todos portaban mutación en el gen DYSF.

En la serie de 36 pacientes de Klinge y col. (240) 25 tenían reporte de inmunohistoquímica. En todos con diagnóstico molecular de disferlinopatía y la expresión de disferlina francamente anormal. Se documentó además una reducción secundaria de la expresión de la caveolina 3 y del beta distroglicano.

Tagawa y col. (241) a las biopsias de 107 pacientes con miopatía tipo Miyoshi o distrofia de cinturas y otras enfermedades neuromusculares clasificadas le realizaron inmunohistoquímica y western blot para disferlina. Ellos encontraron que en los pacientes con otras enfermedades neuromusculares el 50% tenían patrones anormales de expresión de disferlina, aunque nunca completamente ausente. En los pacientes con miopatía tipo Miyoshi 28 tenían patrón de expresión de disferlina anormal, pero des estos solo 21 tenían déficit de la proteína en el western blot. De los pacientes con fenotipo de distrofia de cinturas 37 de

53 mostraron un patrón anormal de disferlina en la inmunohistoquímica. De estos solo 10 tenían similares hallazgos en el western blot. De los casos en que había alteración en la inmunohistoquímica pero el western blot fue normal se documentaron 9 pacientes con LGMD2A y uno con LGMD1C. En este estudio solo los pacientes con alteración de la proteína en western blot fueron a diagnóstico molecular, en total 31 casos y en 15 de ellos se encontraron mutaciones en el gen DYSF. En todos la inmunohistoquímica estaba alterada. Vainzof y col. (242) en un grupo de 171 pacientes con distrofia muscular encontraron 12 con deficiencia de disferlina por inmunohistoquímica, en los 12 casos se corroboraron la alteración molecular, la inmunohistoquímica para disferlina también se realizó en 70 pacientes con otras distrofias musculares y en todos los casos la disferlina fue normal.

De Luna y col. (243) reportaron los resultados de inmunohistoquímica para disferlina en 22 pacientes con disferlinopatía comprobada molecularmente, en todos los casos esta fue anormal. En el estudio de Gallardo y col. (244) en 17 pacientes homocigóticos para mutaciones en el gen DYSF, la expresión de disferlina por inmunohistoquímica fue anormal, pero de 21 pacientes con otras enfermedades neuromusculares 13 presentaron expresión anormal de disferlina en la inmunohistoquímica. Rosales y col. (245) reportaron una serie de 21 pacientes con mutaciones en el gen DYSF, en todos los casos la expresión de la proteína por inmunohistoquímica estaba alterada.

Caveolina:

Las mutaciones en el gen CAV3 que codifica la caveolina 3 predicen la distrofia de cinturas autosómico dominante tipo 1C (246). El diagnóstico se puede hacer por inmunohistoquímica y pruebas moleculares (247).

En la serie de pacientes Italianos de Gugliere y col. (231) 10 pacientes presentaron expresión anormal de caveolina 3 y en todos los casos se encontró la mutación. Fanin y col. (224) en el análisis de 550 biopsias musculares encontraron 7 pacientes con inmunohistoquímica anormal para caveolina 3 y en los 7 casos encontraron la alteración molecular. Hermann y col. (248) reportaron un paciente con una mutación en el gen que codifica la caveolina 3 y ausencia de la expresión de la proteína en la inmunohistoquímica. Carbone y col. (249) reportaron dos casos de pacientes con CPK elevada e inmunohistoquímica para caveolina 3 alterada en los que se encontró la mutación en el gen.

Fulizio y col. (250) en un estudio de 663 pacientes con fenotipos diversos, de los cuales 144 habían sido diagnosticados como distrofia de cinturas no clasificada, encontraron 8 pacientes con alteración de la expresión de caveolina 3 por inmunohistoquímica y por western blot, en los 8 se comprobó la alteración molecular. Solo 1 de estos era del grupo de las distrofias de cinturas no clasificada, los demás tenían otros fenotipos.

Alfa distroglicano y laminina alfa 2:

La hipoglicosilación del alfa distroglicano se asocia a un grupo de distrofias musculares de severidad variable que van desde la debilidad congénita con malformaciones cerebrales y muerte perinatal, hasta la debilidad leve de inicio en la edad adulta, sin compromiso cerebral (251). Genes como POMY1, POMT2 y POMGnT1, codifican para glicosiltransferasas involucradas en la glicosilación del alfa distroglicano. Mutaciones en

estos genes, como también alteraciones en las enzimas fukutina, FKRP y LARGE y dos subunidades DPM1 y DPM2 de dolicol fosfato manosa, se han asociado a hipoglicosilación del alfa distroglicano. El marcador patológico común es la disminución del alfa distroglicano en el tejido muscular (252).

Los distroglicanos tienen un papel importante en la organización de las lamininas durante el desarrollo de las membranas basales de los diferentes tejidos, en el musculo esto funcionan como receptores para la laminina alfa 2 y a su vez la laminina alfa 2 es necesaria para reorganizar el distroglicano, integrina, distrofina y espectrina.

La evidencia patológica de disminución de la reactividad de alfa distroglicano y de la laminina alfa 2, se usa como marcador de distroglicanopatía. Las distrofias de cinturas relacionadas con defectos de la glicosilación del alfa distroglicano son LGMD2I, LGMD2K, LGMD2L, LGMD2M, LGMD2N (229).

Las mutaciones en el gen LAMA 2 son responsables de la pérdida de laminina alfa 2, que se asocia a la distrofia muscular congénita MDC1A con cambios en la sustancia blanca en la resonancia magnética (253), pero también puede producir un fenotipo de distrofia de cinturas, para el diagnóstico puede ser útil el estudio por inmunohistoquímica de la laminina alfa 2 (36).

Jimenes-Mallebrera y col. (255) realizaron un estudio que incluía 24 pacientes con distroglicanopatías comprobadas molecularmente y con diferentes fenotipos. Ellos encontraron variable reducción de la expresión de alfa distroglicano, desde ausencia completa hasta muy leve reducción. No hubo una correlación entre la extensión de la reducción y el gen afectado o con la severidad clínica. La inmunohistoquímica para laminina alfa 2, mostró reducción en 17 de los 24 casos, sin correlación con el grado de disminución del alfa distroglicano.

Pavoni y col. (256) en un estudio con 7 pacientes con LGMD (222) y miopatías distales (219), realizaron inmunohistoquímica para alfa distroglicano y estudio genético para calpaína, disferlina, teletonina, lamina, gamma sarcoglicano, fukutina, POMT1 y proteína relacionada con la fukutina. En 3 pacientes encontraron mutaciones en el gen de la disferlina. En todos los casos la inmunohistoquímica para distroglicanos fue normal.

Hong y col. (257) reportaron dos pacientes con LGMD2I con estudio molecular, en ambos casos la inmunohistoquímica demostró reducción en el alfa distroglicano y la laminina alfa 2. Brown y col. (252) reportaron 7 pacientes con LGMD2I genéticamente confirmada a quienes realizaron inmunohistoquímica y lo compararon con los hallazgos en pacientes con distrofia muscular congénita MDC1C. Ellos encontraron reducción del alfa distroglicano en todos los pacientes que se relacionó directamente con la severidad del fenotipo. No encontraron alteraciones en la inmunohistoquímica de la laminina alfa 2 en el grupo de pacientes con LGMD2I.

Driss y col. (258) en 13 pacientes de una familia con LGMD2I encontraron dos variantes homocigóticas en el gen FKRP, todos tenían disminución marcada del alfa distroglicano en la inmunohistoquímica pero la laminina alfa 2 fue normal.

Yamamoto y col. (259) realizaron un estudio para determinar los cambios histopatológicos en 13 pacientes con diferentes mutaciones en el gen de la proteína relacionada con la fukutina. Ellos encontraron un grado variable de disminución de la marcación de la laminina alfa 2 en 12 de los 13 pacientes y una ausencia total de alfa distroglicano en 5 de 11 pacientes y parcial en 5 de 11 pacientes. En uno de ellos la reacción fue normal.

Brockington y col. (260) en estudio con pacientes de 17 familias con LGMD2I comprobada molecularmente encontraron reducción de la expresión del alfa distroglicano en los 10 casos en los que fue posible realizarlo y reducción de la expresión de la laminina alfa 2 en 7 casos, en un paciente la expresión de laminina alfa 2 fue normal.

Gavassini y col. (261) reportaron pacientes con mutaciones en el gen LAMA 2 y fenotipo de distrofia de cinturas con anormalidades en la resonancia cerebral, los cuales tenían todos, reducción en la expresión de la laminina alfa 2 por inmunohistoquímica.

De la evidencia a la recomendación

Mutaciones del gen de la miotilina (MYOT), causan la distrofia muscular autosómico dominante tipo 1 A y un subgrupo de miopatías miofibrilares. El patrón de herencia es autosómico dominante. Los pacientes tienen debilidad proximal que tardíamente progresa a debilidad distal y en la mitad de los casos presentan disartria (262).

Olivé y col. (263) describieron los hallazgos histopatológicos en 12 pacientes con un fenotipo intermedio entre distrofia de cinturas y miopatía miofibrilar con mutaciones comprobadas en el gen de la miotilina. Encontraron inclusiones pleomórficas subsarcolemales o en el centro de las fibras musculares. Múltiples vacuolas bordeadas y no bordeadas, en los 12 pacientes. Los estudios de inmunohistoquímica mostraron fuerte reactividad para miotilina, desmina, alfa cristalina. En la microscopía electrónica disolución o irregularidad de la línea z y vacuolas autofágicas. En la primera familia reportada por Hauser con fenotipo LGMD1A los hallazgos histopatológicos fueron las vacuolas bordeadas y la alteración de la línea Z y las vacuolas autofágicas en la microscopía electrónica (264), el segundo reporte de Hauser y col. en otras familias con LGMD1a no incluye el análisis histopatológico (265).

Las demás publicaciones de miotilinopatías no corresponden al fenotipo de distrofia de cinturas, por lo cual no se incluyen en este análisis.

Lamina A/C:

Mutaciones en el gen LMNA causan distrofia muscular de cinturas tipo 1B (266). Sewry y col. (267) realizaron un estudio para determinar las características de la patología muscular en una serie de 9 pacientes con mutaciones comprobadas en el gen de la LMNA, ellos no encontraron diferencia en la expresión de la lamina A/C por inmunohistoquímica entre pacientes y controles.

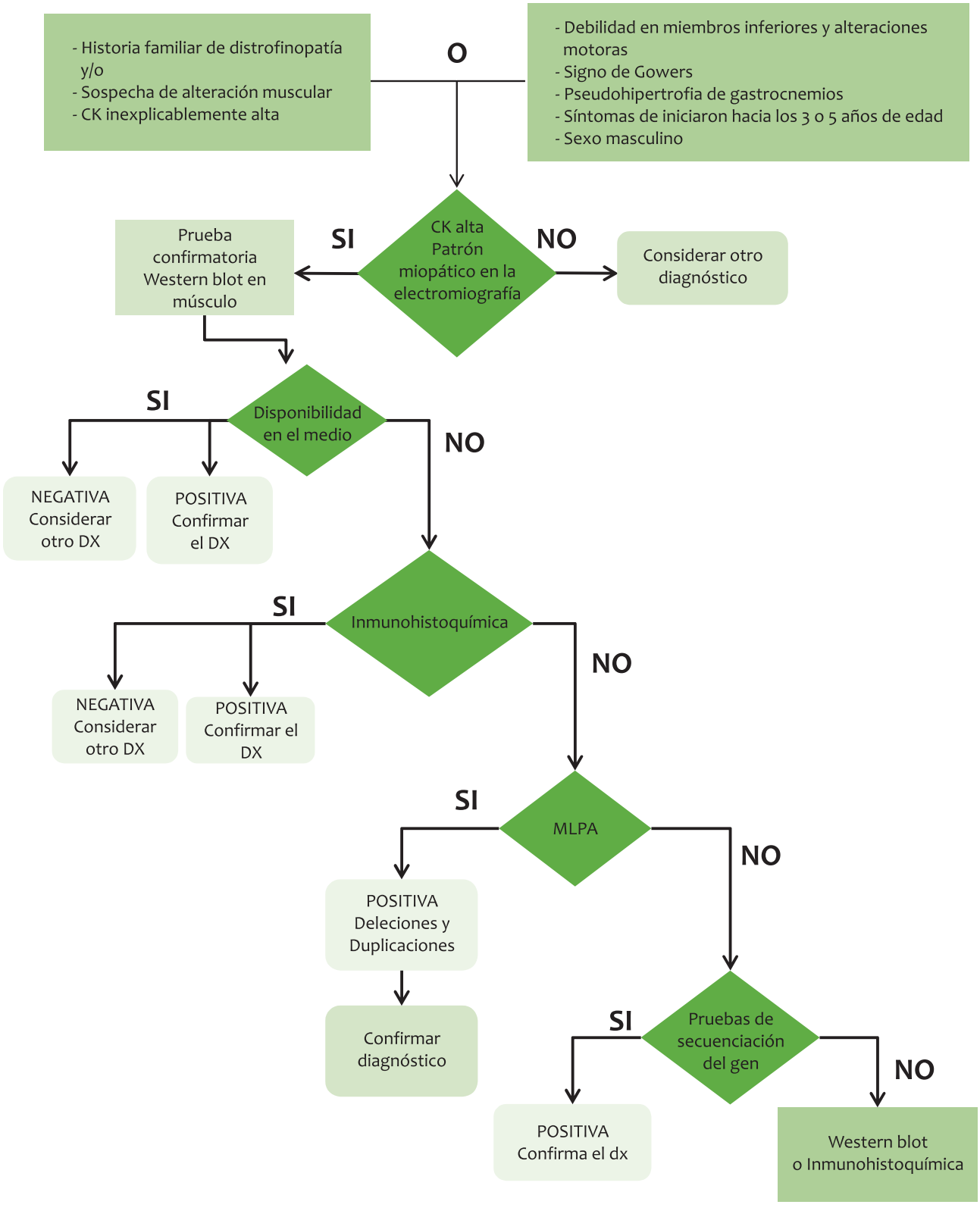
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Todos los estudios son series de casos o reportes de casos. Ninguno tiene como objetivo responder esta pregunta específica.

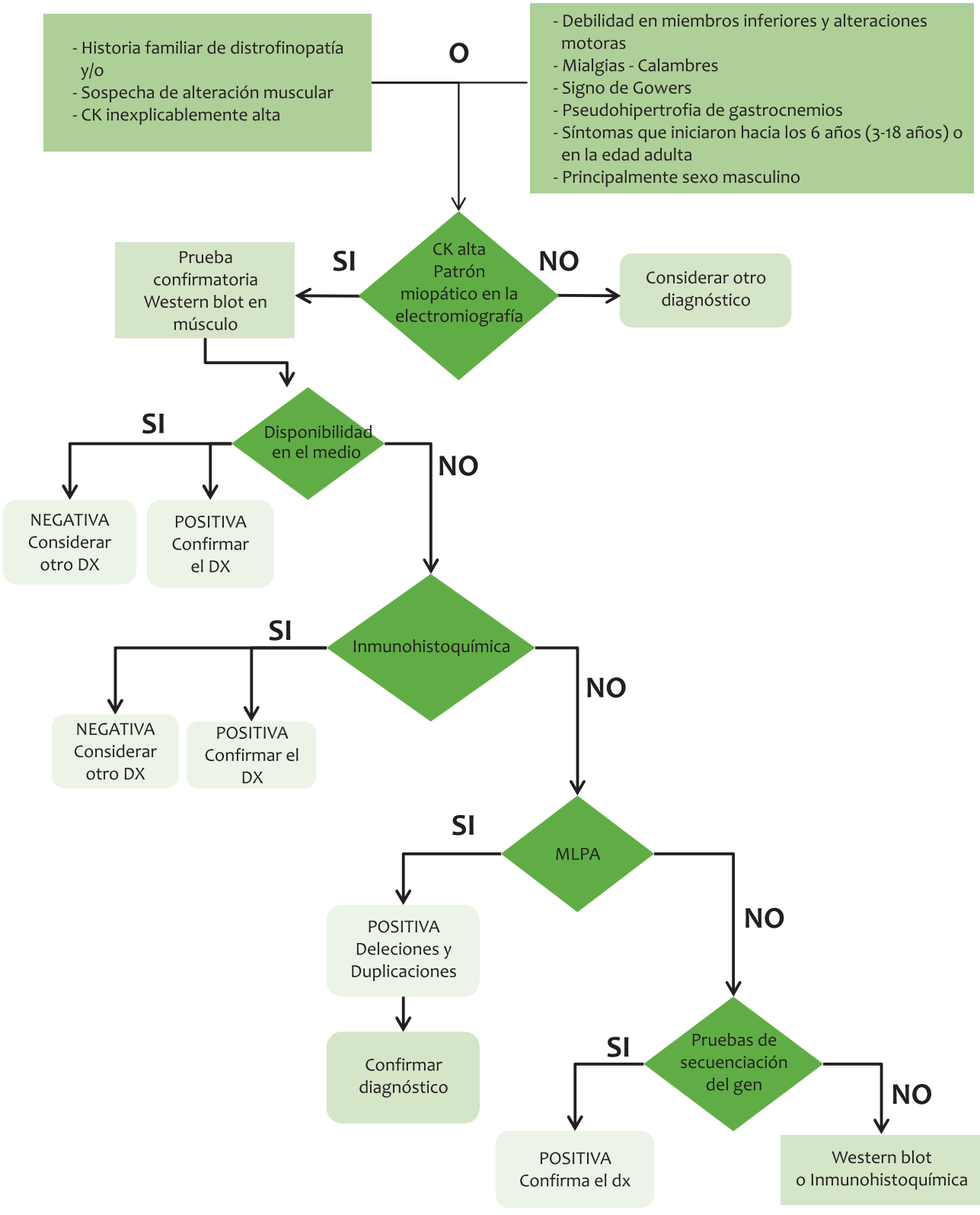
Efectos adversos
En los estudios no se reportan efectos adversos de la biopsia muscular o de la punción venosa.

Balance entre beneficios y daños
No es posible hacer un análisis de beneficios y daños, dado que la pregunta no corresponde a una intervención.

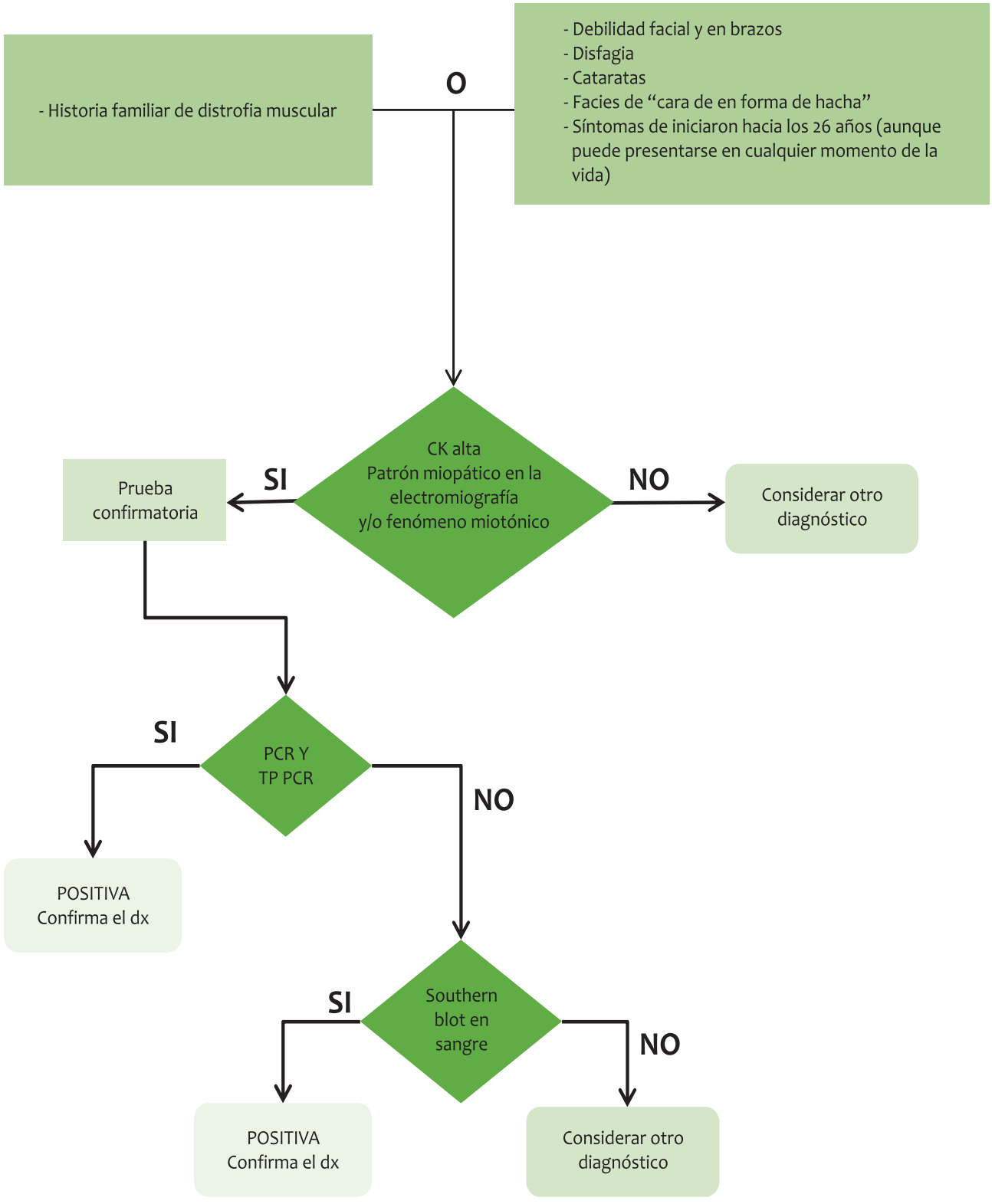
Algoritmo No. 1
Sospecha de distrofia muscular de Duchenne



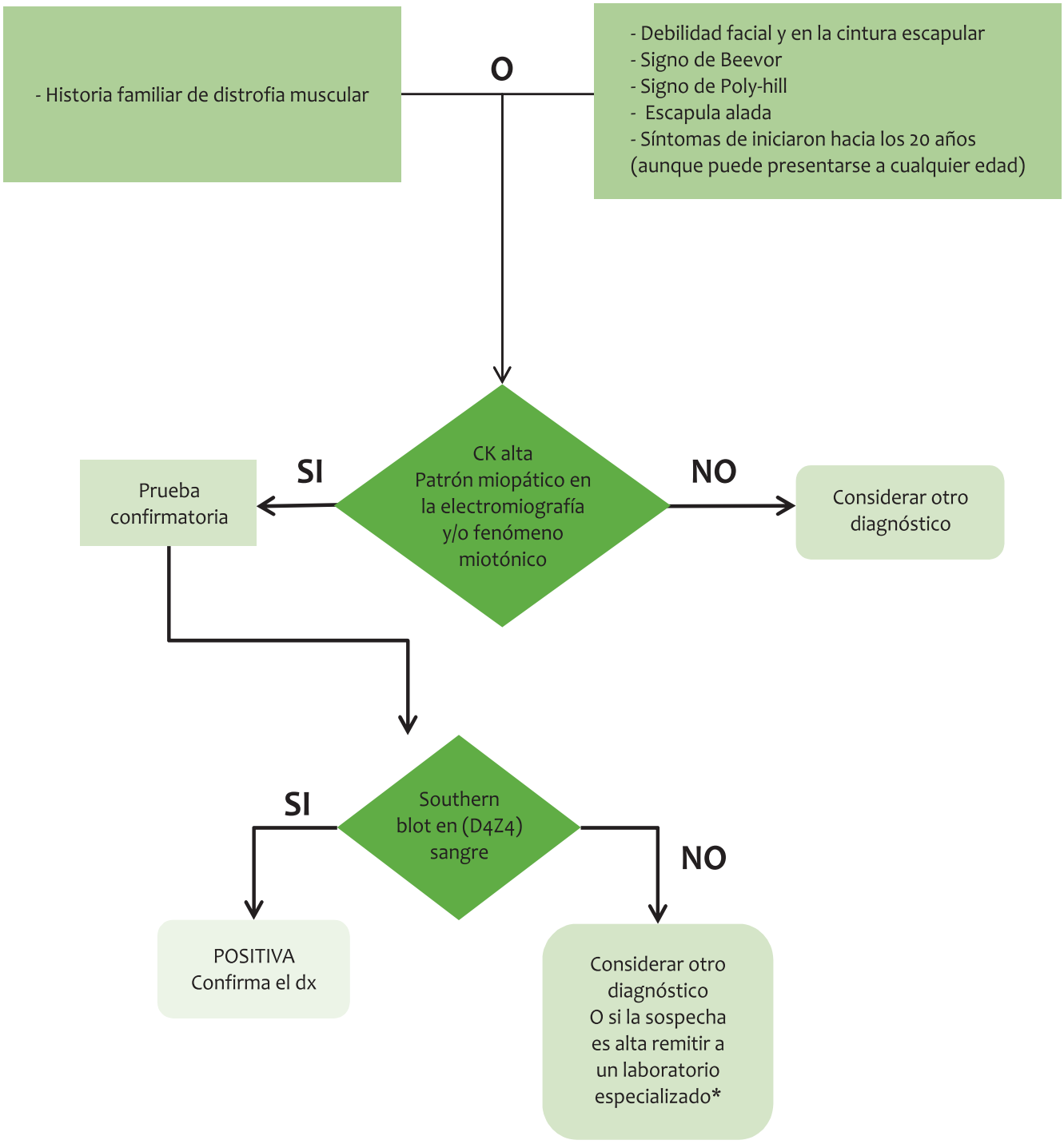
Algoritmo No. 2
Sospecha de distrofia muscular de Becker



Algoritmo No. 3
Sospecha de distrofia miotónica tipo 1



Algoritmo No. 4
Sospecha de distrofia facioescapulohumeral.



* Lemmers RJ, O'Shea S, Padberg GW, Lunt PW, van der Maarel SM. Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2012;22(5):463-70.

Tratamiento

Tratamiento con esteroides

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne dar tratamiento con esteroides comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga, mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a dos años?

19. Recomendación	
Se recomienda el tratamiento con esteroides 0.75 mg/kg/día de prednisona o deflazacort 0.9 mg/kg/día en pacientes con distrofia muscular de Duchenne para reducir la mortalidad, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente y reducir la progresión de la escoliosis. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯
20. Recomendación	
Se sugiere analizar con pacientes y padres la continuación del tratamiento con esteroides después de perder la marcha independiente, se puede justificar su uso para preservar la fuerza en miembros superiores, reducir la progresión de la escoliosis y retardar las alteraciones respiratorias y cardíacas. Se sugiere vigilancia médica de los efectos adversos del uso a largo plazo, la cual incluye revisión periódica por oftalmología. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕◯◯◯

Introducción

El deterioro de todos los músculos de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD) que afecta los movimientos, la capacidad pulmonar y el corazón, entre otras funciones y tejidos, ha motivado la búsqueda de un tratamiento. Los esteroides son los responsables de la nueva historia natural de la DMD (268).

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la DMD y tratamiento con esteroides, se identificaron 539 estudios mediante búsqueda sistemática, manual y de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se encontró que 18 estudios contestaron la pregunta con al menos uno o dos de los desenlaces propuestos, pero la mayoría utilizaron desenlaces intermedios, no centrados en el paciente. Hacían parte de los estudios, una revisión sistemática actualizada en dos oportunidades, dos revisiones sistemáticas de la literatura y ocho estudios observacionales retrospectivos, dos de estos estaban resumidos en uno; uno observacional prospectivo, cuatro guías y dos ensayos clínicos. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

La revisión sistemática de la literatura del grupo colaborativo Cochrane realizada en 2004 y revisada nuevamente en 2008 (269), buscaba ensayos clínicos con asignación aleatoria, que tuvieran como

desenlace la prolongación de la capacidad de caminar sin aditamentos, y solo encontraron un estudio con este desenlace, el cual incluyó 28 participantes; los otros estudios incluidos tenían desenlaces secundarios como los cambios en fuerza muscular por pruebas o puntajes usados por el Consejo de Investigación Médica, desenlaces funcionales y eventos adversos. Incluyeron los mismos ensayos clínicos con asignación aleatoria de la revisión de 2004 y uno más, que sumaban 266 participantes que conservaban la marcha independiente al inicio del tratamiento, 249 en grupos de comparación y 17 en método cruzado, Para un total de 88 en el grupo control y 161 en el de esteroides: 134 con prednisona, 17 con deflazacort y 10 con prednisolona. De los estudios incluidos, dos tenían como cointervención carbonato de calcio, uno tenía antiácidos y tres recomendaciones de dieta para evitar ganancia de peso. Se observó una prolongación del tiempo de marcha de 13 meses en el estudio que evaluó el deflazacort 2mg/kg en días alternos por 2 años, esto lo obtuvieron de restar el tiempo luego del tratamiento en que llegaron a silla de ruedas en el grupo de deflazacort 33.2±9 meses y en el de placebo 20.5±11 meses, pero no se consideraron los pacientes que no llegaron a silla de ruedas en este cálculo y los autores de la revisión no pudieron construir una curva de supervivencia para evaluar esta prolongación de la marcha. La diferencia de medias de la fuerza muscular luego de 6 meses de tratamiento, al comparar el grupo de prednisona 0.75mg/kg/día con el de placebo, fue de 0.5 (IC 95% 0.35 a 0.66) y para la dosis de 1.5mg/kg/día fue de 0.45 (IC 95% 0.23 a 0.67).

Los datos agrupados de los tres estudios que usaron igual dosis y desenlace, mostraron una diferencia a favor de la prednisona 0.75mg/kg/día en la prueba de tiempo para caminar nueve metros -2.64 segundos (IC 95% -3.7 a -1.58) y en el tiempo para subir cuatro escaleras -3.69segundos (IC 95% -4.71 a -2.67). El grado de función de las piernas –en el cual 10 es confinado a cama y 1 caminar independiente-, fue menor en el de prednisona que en el de placebo: diferencia de medias 0.41 (IC 95% 0.11 a 0.70) para la dosis de 0.75mg/kg/día y de 0.49 (IC 95% 0.05 a 0.93) para la dosis de 1.5mg/kg/día. La función pulmonar mejoró en el grupo de prednisona que mostró una media de la capacidad vital forzada de 0.17 litros más que el grupo placebo (IC 95% 0.1 a 0.4) y en uno de los estudios que usó dosis de 1.5mg/kg/día la mejoría de la capacidad vital forzada fue de 0.14 (IC 95% 0.05 a 0.23) (269).

Solo se encontró un estudio de alta calidad con dosis intermitentes de prednisona -10 días al inicio del mes, por 6 meses- comparado con placebo en un diseño cruzado. Fue realizado en 17 personas y el desenlace del tiempo para ponerse de pie favoreció el uso de prednisona, -1.08 (IC 95% -2.51 a 0.35), al igual que para el tiempo en subir cuatro escaleras -1.93seg (IC 95% -3.56 a -0.3) Este estudio fue el único estudio que midió calidad de vida con el DUX25, hubo una sutil mejoría respecto al puntaje emocional y total, que los autores consideraron relacionado posiblemente con la atención por estar en el estudio (269).

En la revisión de Cochrane (269) se intentó establecer la dosis optima, pero no encontraron comparaciones directas de las diferentes dosis que permitieran hacer un análisis agrupando los estudios que seleccionaron, encontraron que los beneficios mejoran al aumentar de dosis los primeros 10 días del mes a 0.75mg/kg/día, pero había muy poca evidencia de mejoría en la respuesta con una dosis mayor a esta. Se propone esta dosis como la más efectiva de prednisona y la equivalente de deflazacort que sería 0.9mg/kg/día. Los esteroides fueron efectivos para mejorar la fuerza por 6 meses a 2 años y la de los músculos respiratorios por 6 meses. En la misma revisión del grupo Cochrane (269) solo un estudio usó deflazacort comparado con placebo, a una dosis de 2mg/kg de peso, en días alternos por 2 años. Este estudio no tenía una descripción clara de la asignación, se realizó en 28 niños y encontró que la edad de pérdida de la ambulación fue de 33.2 meses

luego de la asignación para el grupo deflazacort y de 20.5 para el de placebo, pero la validez de ese cálculo no está clara para el grupo Cochrane que hizo la revisión.

Respecto a la elección de deflazacort se menciona que depende de disponibilidad, costo, formulación y percepción de efectos adversos y podría preferirse cuando se desea poca ganancia de peso (270). La dosis recomendada es de 0.9mg/kg/día (269) en la mañana, pero si causa alteraciones comportamentales como labilidad emocional o hiperactividad, se debe dar en la tarde. A largo plazo la dosis oscila entre 0.3 a 0.6mg/kg/día (270).

Los pacientes que tienen dosis inferior a la inicial y muestran deterioro funcional requieren un rescate funcional, según propone el grupo de Busbhy (270), es decir, un aumento de la dosis por dos a tres meses hasta que el paciente tenga un beneficio funcional, pero se deben considerar la tolerabilidad y los riesgos de eventos adversos, lo cual implica que el seguimiento de los pacientes en tratamiento con esteroides debe ser realizado por clínicos con la experticia adecuada. Si hay efectos adversos se propone cambiar la dosis diaria a intermitente, pero si estos y son difíciles de tratar se sugiere una reducción de la dosis de 25% a 33%, con revisión en un mes para verificar el control de dichos efectos (270). Ante los efectos adversos no tratables o no tolerables se debe intentar cambiar a un régimen intermitente, disminuir la dosis o cambiar de medicamento, antes de pensar en suspender el tratamiento, pero si estos continúan o son inmanejables se debe suspender el esteroide independiente de la función motora. Esta es una decisión individual que se toma en grupo con el paciente y la familia.

En la revisión Cochrane (269) reportan que se deben realizar más estudios de tipos y dosis de esteroides y para establecer el beneficio en los miembros superiores, la función cardiaca y respiratoria. Los regímenes intermitentes se cree que tienen menos efectos adversos pero el estudio con asignación aleatoria no tenía todos los datos disponibles para el análisis y no media completamente la prolongación del tiempo antes de la pérdida de la marcha, por la duda que dejó un estudio tipo cohorte con un régimen intermitente que reportó beneficio con deflazacort intermitente pero no en régimen intermitente con prednisona.

La revisión de Campbell (271) de deflazacort incluyó cinco ensayos clínicos con asignación aleatoria con 291 niños, 196 de ellos de un solo estudio, dos de ellos compararon deflazacort con placebo, dos deflazacort y prednisona y uno con ambas comparaciones, pero solo pudieron encontrar tres estudios completos publicados, ensayos ciegos sin claridad en la asignación, pero sin hacer cálculos iniciales del tamaño de muestra y con puntajes inferiores a tres en escala de Jadad. Cuatro de los estudios son del mismo grupo de investigación, con igual financiación. Solo uno de los estudios mencionó cointervenciones como las recomendaciones de dieta para ayudar a controlar el sobrepeso. El seguimiento fue entre tres y doce meses, pero en uno fue de 24 meses pero con numerosas pérdidas en el segundo. El deflazacort fue superior al placebo en todas las mediciones de uno de los estudios a 12 meses $p<0.05$ excepto para la prueba de caminar 10 metros o subir escaleras. Por ejemplo en la prueba con el índice MRC (puntaje MRC *Medical Research Council* para cuatro músculos dos en miembros superiores y dos en inferiores, con un máximo puntaje de 20) para el deflazacort fue -2.35 ± 5.48 y con placebo $+9.77\pm12.62$ $p<0.05$ o en el tiempo para subir escaleras con deflazacort -1.79 ± 4.23 y placebo 3.71 ± 4.64 $p<0.01$ (271). En uno de los estudios (272) incluidos en la revisión se evaluaron 28 pacientes, 14 en cada brazo, comparando deflazacort 2mg/kg en días alternos con placebo, la media de tiempo de pérdida de marcha luego de iniciar el ensayo fue para

deflazacort 33.2±9 meses y placebo 20.5±11 meses p<0.05. Solo reportaron otro estudio a 3 meses con datos de comparación con placebo y medición del puntaje promedio muscular que fue de +0.18 (±0.4) para deflazacort dosis baja, +0.26 (±0.5) para deflazacort dosis alta y -0.1 (±0.5) para placebo (271).

McAdam y col. (273) resumieron la experiencia en Canadá, los estudios de Biggar (274-276) y Houde (277) en dos cohortes reportadas previamente. Fue un estudio observacional, en total 77 pacientes con deflazacort y 76 controles al parecer sin esteroide. Ambas cohortes fueron en Canadá y allí es común que a todos los pacientes con DMD se les ordene calcio 250 a 750mg/día, vitamina D400 a 1000UI y, de rutina, dormir con ortésis para evitar lesiones en el tobillo, estas intervenciones son independientes de tomar o no esteroides. En la publicación no queda claro el inicio del seguimiento ni el tiempo total, pero sí que todos se evaluaron a los 12, 15 y 18 años de edad. A los 12 años seguían caminando 53% en una cohorte y 81% en la otra y en esta misma a los 18 años seguía caminado el 33%, en ambas era en el grupo con deflazacort. La edad de pérdida de la ambulación en 32 individuos que no usaron deflazacort fue de 9.6±1.4 años comparado con 12 individuos que usaron deflazacort que fue de 11.5±1.9 (p<0.05) (273, 277). La fuerza muscular medida con índice MRC (*Medical Research Council*) para cuatro músculos (dos en miembro superiores y dos en inferiores), fue a los 16 años en el grupo con deflazacort de 63±4% comparado con 31±3% en el grupo control. La escoliosis en una de las cohortes se observó en 67% de los controles comparado con 27% de los tratados con deflazacort, y en otra en 90% de los controles y 10% de los tratados. El ángulo promedio de la escoliosis a los 12 años fue de 14±2.5° en el grupo de deflazacort y de 46±24° en el control (p<0.05). La cirugía de escoliosis fue necesaria en 12 de 28 pacientes del grupo sin esteroide, en tanto que ninguno del grupo deflazacort la requirió. Respecto a los desenlaces de función cardíaca, la fracción de acortamiento en las dos cohortes en el grupo control fue de 26.6±5.7% y de 21±8%, y en el de deflazacort 30.8±4.5% y 33±7%, respectivamente. Para el desenlace de la función respiratoria, el porcentaje de capacidad vital forzada predicho para los 16 años de edad fue de 48±22% en el grupo control y de 66±14% en el deflazacort. En otra cohorte a los 15 años de edad fue de 47±19% en el grupo control y de 88±12% en el de deflazacort, y de 34±10% y 81±13% a los 18 años, respectivamente. En una de las cohortes quienes estaban sin deflazacort 35% morían en la segunda década por complicación cardiorespiratoria, comparado 5% de quienes recibían deflazacort. Para los autores el uso de deflazacort prolonga la ambulación, preserva la función cardiaca y respiratoria, lleva a menos escoliosis, mejora la sobrevida y causa menores efectos adversos como ganancia de peso, corta estatura y cataratas, pero aun así se recomienda una revisión periódica por oftalmólogo (273).

En la experiencia canadiense descrita por McAdam (273), se incluyó la cohorte de Houde (277), que es un seguimiento a 8 años en el cual se revisaron retrospectivamente 105 historias clínicas, y se dividieron en el grupo que había recibido deflazacort más de un año, y otro grupo que no había recibido deflazacort o lo habían usado menos de 6 meses. El problema es que el primer grupo tenía una edad de 13.1±3.2 años y el segundo de 9.5±2.9años, y esta diferencia puede llevar a sesgos en los resultados obtenidos. Un 70% de los participantes del grupo deflazacort lo usaron más de cinco años y un 22% más de ocho años. Además de los desenlaces descritos en párrafos previos, se midieron desenlaces cardíacos con ecocardiografía anual, y la frecuencia de cardiopatía dilatada que fue de 32% en el grupo deflazacort y de 58% en los no tratados (p<0.05), la fracción de acortamiento fue de 30.8±4.5% vs 26.6±5.7% y la fracción de eyección 52.9±6.3 % vs. 46±10%, respectivamente (p<0.05). Sin embargo, se debe aclarar que en el grupo de deflazacort casi la mitad usaba inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y eso se podría relacionar con los efectos

obtenidos. Se tomaron otras medidas como la presión sistólica y diastólica, diámetro ventricular izquierdo al fin de diástole y diámetro ventricular izquierdo en diástole sin encontrar diferencia entre los grupos.

El grupo de investigación cooperativo de la historia natural de la DMD de Henricson (268), hizo un estudio internacional multicéntrico prospectivo, que incluyó 340 pacientes, entre 2 y 28 años, con cuadro típico de la DMD, historia familiar y diagnóstico molecular. Se hizo seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses a los 194 pacientes que caminaban y a los 6 y 12 meses a los que no caminaban. Se agruparon según el uso de esteroides: 210 actual, 48 en el pasado y 82 que no los usaron. Por grupos de edad en todos progresó la enfermedad, pero de forma diferente; pues en los de mayor edad era menor la habilidad para actividades motoras, pero el grupo que conservaba mayor habilidad a cualquier edad era el usuario actual de esteroides. El grupo de usuarios pasados de esteroides se asoció con un peor funcionamiento de los miembros inferiores y peores puntajes en las escalas, pero no aclaran si ajustaron el análisis, porque en algunos casos la causa para suspender los esteroides fue perder la independencia para la marcha. Empeorar un nivel en las escalas funcionales entre los usuarios de esteroides comparado con los que nunca habían recibido esteroides tiene un OR=0.34 (IC 0.17 a 0.67; p=0.00022). En los mayores de 18 años tratados por largo tiempo con esteroides un 37% mantuvo el patrón mano boca independiente, comparado con 0% de los que nunca habían usado esteroides. Se realizaron pruebas como el tiempo para ponerse de pie desde supino, subir 4 escalas y correr o caminar 10 metros; además se usó la escala propuesta por Brooke y Vignos excepto en el 20% de los participantes menores de 6 años de edad. Todos los puntajes se conjugaron en una escala compuesta de 0 a 5, en la cual 0 es ser capaz de completar todas las pruebas y 5 ser incapaz de llevar la mano a la boca y el peor puntaje de la escala de Brooke. El uso de esteroides en pacientes menores de 10 años mostró una reducción en la prueba muscular manual de 0.4$\pm$0.39 unidades/año comparado con el grupo sin esteroides -0.4$\pm$0.39 unidades/año, considerando los cambios por el crecimiento y el estado funcional. El porcentaje del valor predicho de la capacidad vital forzada por edad en los grupos entre 10 a 12 años y 13 a 15 años y mayores fue más alto en el de usuarios de esteroides (p entre 0.0001 a 0.039).
Los efectos cardíacos del tratamiento con esteroides fueron abordados en 2002 en el 107 ENMC International Workshop (278). El grupo de expertos reunidos consideró que no había evidencia en ese momento sobre el efecto negativo de los esteroides en la función cardiaca, o si las alteraciones cardíacas eran una contraindicación para el uso de esteroides en pacientes con DMD.

En 2013 estos efectos cardiacos fueron estudiados en la cohorte retrospectiva (279) de pacientes con DMD diagnosticados por deleción del gen o por ausencia de distrofina en la biopsia, en tratamiento con antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona. La cohorte fue dividida en el grupo con y sin esteroides, el inicio de la terapia fue a discreción del cuidador luego de explicación del médico de riesgos y beneficios, se usó deflazacort 0.9mg/kg/día o prednisona desde 0.5 a 0.75mg/kg/día, con suplemento de calcio y vitamina D. Se incluyeron 86 pacientes, de 9.1$\pm$3.5 años de edad y se siguieron por 11.3$\pm$4.1 años, la edad de inicio de los esteroides fue 8.6$\pm$3.5 años. Los análisis los realizaron ajustando por variables que podían afectar el resultado, incluso otros tratamientos, se tomaron todas las precauciones para manejar variables de confusión y se consideraron también las de interacción, pero con las limitaciones de ser un estudio observacional. El 11% (*7/63*) de los que recibieron esteroides murieron comparados con 43% (*10/23*) del grupo sin esteroides (p=0.0010). La supervivencia a 5, 10 y 15 años fue de 100% 98% y 78.6% para quienes recibían esteroides y de 100% 72.1% y 27.9% para los que no los recibían (*log Rank* p=0.0005), respectivamente. En el análisis multivariado ajustado con puntaje de propensión, la mortalidad en el grupo

de esteroides presentó un HR=0.24 (IC 95% 0.07 a 0.91; p=0.0351). La reducción en la mortalidad fue especialmente por la muerte relacionada con falla cardíaca: 0% en el grupo de esteroides y 22% en el grupo sin estos (p=0.001). El uso de esteroides se asoció al inicio de cardiomiopatía en un análisis multivariado con HR=0.38 (IC 95% 0.16 a 0.9 p=0.027). La reducción anual de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de -0.43% en el grupo con esteroides y de -1.09% en el grupo sin estos p=0.0101. y la reducción de la fracción de acortamiento de -0.32% y de -0.65% p=0.0025, respectivamente. El incremento de la dimensión ventricular izquierda al fin de diástole fue menor para el grupo con esteroides 0.47 comparado con 0.92 en el grupo sin estos, p=0.0105. No se presentaron arritmias que requirieran marcapaso en ningún grupo. Sin embargo, el efecto en los síntomas continúa sin aclararse como lo propone la guía de Bushby (270).

Straathof y col. (280) analizaron retrospectivamente datos de 35 pacientes, con diagnóstico confirmado de DMD por análisis de ADN, que recibieron prednisona 0.75mg/kg/día de forma intermitente: 10 días de tratamiento intercalados con 10 días sin este y al perder la ambulación la dosis se disminuía a 0.3–0.5mg/kg. El inicio del medicamento en este grupo fue en la fase en que los pacientes conservaban la ambulación (mediana de 6.5 años) y la mediana de la duración del tratamiento fue 27 meses (rango 3 a 123). La media de la edad de pérdida de la ambulación fue de 10.9 años (IC 95% 10.0 a 11.8 años). En la comparación con controles históricos sin esteroides encontraron que se extendió la capacidad de caminar por un año.

Dam y col. (281) estudiaron los efectos de los esteroides con el esquema de 10 días sin tomarlos y 10 días tomándolos, sobre la talla y el peso en pacientes entre 4 y 9 años con DMD que conservaban la marcha independiente sin encontrar diferencia entre usar y no usar esteroides para este desenlace. Fue un estudio observacional, retrospectivo con 47 personas, 14 sin esteroide y 33 con este. La enfermedad fue diagnosticada por la presentación clínica, creatina fosfoquinasa elevada, genotipo positivo o biopsia muscular que mostrara ausencia de distrofina, que conservaban la marcha al menos en casa. El tratamiento con esteroides incluyó un total de 31 pacientes a una dosis de 0.75mg/kg/día durante 10 días y luego descanso por otros 10 días, un paciente usó la prednisona diaria y otro la suspendía por 20 días en lugar de 10. Excluyeron del análisis los pacientes con menos de 12 meses de seguimiento, o quienes tenían enfermedades que interferían con el crecimiento como el hipotiroidismo primario, fenotipo intermedio o uso de medicamentos como la risperidona. En total 14 no recibían prednisona por tener ya pérdida de la ambulación al momento del inicio del tratamiento, o por objeciones para inicio del tratamiento. El tiempo promedio de seguimiento fue de 57 meses (rango 27 a 146) entre los pacientes que tomaron esteroides y de 48 meses (rango 12 a 156) para los que no. La edad mediana de pérdida de ambulación en el grupo prednisona fue de 11.1años (rango 8.7 a 11.8) y en los que no la tomaban de 9.6 años (rango 9.0 a 11.3).

En el estudio de Mendell y col. (283) fue un ensayo clínico por 6 meses, con asignación aleatoria de método no claro, y doble ciego. Se incluyeron 103 niños entre los 5 y 15 años, que tenían unas medidas de función musculares similares al inicio. Se comparaban los siguientes: 33 niños con prednisona 0.75mg/kg/día, 34 con 1.5mg/kg/día y 36 niños con tabletas de placebo. El desenlace fue el rango de movilidad en dorsiflexión del tobillo medida con goniómetro, también de hombros, codos y rodillas. Hubo cuatro pacientes que no pudieron ejecutar las pruebas para determinar el desenlace y no es claro como manejaron estos datos perdidos.

En la revisión de Cochrane (282) que incluyó el estudio de Mendell (283) con el método de efectos fijos sobre el ángulo de dorsiflexión reportaron información suministrada por uno de los autores de que no hubo diferencia en la dorsiflexión del tobillo entre niños con dosis diaria de prednisona de 0.75mg/kg/día y el placebo (diferencia de medias -0.05 IC 95% -0.63 a 0.53), y para la comparación prednisona 1.5mg/kg/día con placebo la diferencia de medias fue de -0.08 (IC 95% -0.63 a 0.47). Entre las dos dosis de prednisona tampoco hubo diferencia de medias con significado estadístico (0.02 IC 95% -0.50 a 0.54). Luego de 6 meses no hubo diferencia a favor del grupo de prednisona 0.75 mg/kg/día comparado con el placebo en el tiempo para caminar 9 metros (diferencia de medias -2.87 IC 95% -9.32 a 3.58), con la dosis de 1.5 mg/kg/día la diferencia de medias fue de -2.64 (IC 95% -11.98 a 6.7) y entre las dos dosis de prednisona tampoco hubo diferencia de medias con significado estadístico (-0.23 IC 95% -6.47 a 6.01). En el tiempo para subir cuatro escalas la diferencia de medias entre prednisona 0.75mg comparado con placebo fue de -3.68 (IC 95% -9.73 a 2.37) y para la dosis de 1.5mg comparada con placebo de -3.05 (IC 95% -8.73 a 2.63) y al comparar las dos dosis de prednisona fue de -0.63 (IC 95% -6.14 a 4.88). Pero si hubo diferencia significativa a favor del grupo con prednisona 0.75mg/kg/día en el tiempo para ponerse de pie desde supino con una diferencia de medias de -2.03 (IC 95% -4.08 a 0.02), para el grupo con dosis de 1.5mg/kg/día comparado con placebo fue de -2.74 (IC 95% -4.8 a -0.68) y para la comparación entre las dos dosis de prednisona fue de 0.72 (IC 95% -0.66 a 2.1). Para la escala de Brooke la diferencia de medias comparando prednisona 0.75mg/kg/día con placebo fue de -2.38 (IC 95% -3.73 a -1.03), la de prednisona 1.5mg/kg comparado con placebo de 2.4 (IC 95% 0.89 a 3.91) y la de ambas dosis de prednisona de -0.02 (IC 95% -1.47 a 1.43). Sin embargo, los niños que requerían ortésis del miembro inferior o silla de ruedas continuaron requiriéndolos sin ningún cambio luego del tratamiento con prednisona.

La salud ósea fue evaluada en una cohorte prospectiva (284) de 39 pacientes con DMD confirmada por biopsia o análisis genético de distrofina, que estaban en tratamiento con esteroides desde cuando aun caminaban. En esta cohorte se siguieron por 5 años y el tratamiento fue con deflazacort 0.9 mg/kg/día hasta un máximo de 39 mg/día a los 15 años, y una dosis de 0.55±0.09 mg/kg/día a los 18 años, acompañado de Calcio elemental 750mg día y vitamina D 1000 IU o hasta 2000IU día si la medición basal de vitamina D estaba baja. Se midió la densidad mineral ósea lumbar y la presencia de fractura de hueso largo o vertebrales sintomáticas, al inicio y cada uno a dos años. La edad al inicio fue de 6.6±1.6 años y el tiempo medio de tratamiento fue 6.6±2.8 (rango 1.4 a 11 años). La marcha independiente con el uso de deflazacort al segundo año se mantuvo en 100% de los participantes, entre 3 y 4 años de uso del medicamento en 96% de 24 sujetos, entre 5 y 6 años en 88% de 15, y entre 7 y 8 años en 38% de 13 sujetos. La salud ósea se relaciona con la progresión de la enfermedad, el uso de esteroides, los puntajes Z de densidad ósea y la acumulación de grasa corporal. El uso rutinario de puntajes Z de densidad ósea debería ser ajustado por talla, dado que las contracturas y el aumento de grasa que lleva a disminución de la talla alteran la señal para medir el puntaje Z.

En un estudio descriptivo retrospectivo (285), se tomaron las historias de pacientes con diagnóstico confirmado de DMD que habían recibido tratamiento con esteroides (n=17) y quienes no (n=117). La edad de dependencia de silla de ruedas en el grupo sin esteroides fue de 9.7±1.3 años; cinco llegaron a los 19 años sin usar dispositivos de presión no invasiva; y comenzaron a usarlo en la noche a los 19.2±3.7 años, y la edad para usar el dispositivo de forma continua en 90 individuos de este grupo fue 21.9±4.5. Del grupo

que recibió esteroides la dependencia de silla de ruedas fue a los 10.8±1.3años; tres llegaron a los 19 años sin usar dispositivos de presión no invasiva y comenzaron a usarlo, en la noche, a los 22.9±5.3 años y, de forma continua, en 8 individuos a los 28.9±7.3 años. La muerte por falla cardiaca en el grupo con esteroides ocurrió en 3 pacientes y en cuatro de quienes no los tomaban.

Matthews y col. (286) revisaron las cohortes publicadas de pacientes de Estados Unidos con DMD y Becker entre 1991 y 2005, y encuentran un aumento en el uso de esteroides que pasó de 20% en 1991 a 44% en 2005. Pero también encontraron una gran variabilidad en la práctica clínica en el esquema de tratamiento y en el seguimiento de los pacientes y una media de inicio de los esteroides de 6.9 años (rango 3.7 a 17.4). Pero en la publicación no se logran identificar singularidades de resultados según los esquemas de tratamiento y seguimiento.

La academia Americana de Neurología, específicamente el Subcomité de Estándar de Calidad y el Comité de la Sociedad de Neurología Infantil en 2005 (287) recomendaron sobre el uso de prednisona 0.75mg/kg/día en DMD con efecto benéfico sobre la fuerza muscular y la función, y recomiendan una reducción de la dosis según los efectos adversos hasta 0.3mg/kg/día con una menor pero aun significativa mejoría. También recomendó que la terapia debiera ser monitorizada, con test de tiempo de funciones, de función pulmonar y la edad de pérdida de la marcha independiente.

En la publicación del panel de expertos convocados por el CDC (270) abordan el tema de los esteroides y proponen usarlos en todos los pacientes con DMD por la preservación de la marcha, la minimización de complicaciones respiratorias, cardíacas y ortopédicas, pero considerando los efectos adversos de usar esteroides a largo plazo. Proponen que al iniciar el tratamiento se debe advertir a las familias de riesgos y la necesidad de informar su uso si hay fractura, infección grave, cirugía, anestesia o consulta con otro profesional. El paciente se debe inmunizar antes de iniciar el tratamiento, lo cual debe incluir la vacuna de la varicela.

En la clínica de la Universidad estatal de Ohio entre 2000 y 2003 se revisaron las historias clínicas de 159 niños con distrofinopatías confirmadas (288), se les evaluó la capacidad de caminar y si habían recibido tratamiento con esteroides en algún momento, en total incluyeron en la cohorte 143 niños, excluyeron los 16 niños con distrofia de Becker. Encontraron que 75 niños habían recibido tratamiento con esteroides al menos un año y 68 nunca habían sido tratados con esteroides, en esta última categoría también se incluyeron los pacientes con dosis inadecuadas y con tratamiento breve. Entre quienes usaron esteroides la duración media del tratamiento diario fue de 8.04 años. La marcha independiente se mantuvo 3.3 años más en los tratados que en quienes no $p<0.0001$. La curva escoliótica fue más leve en los usuarios de esteroides 11.6° comparado con 33.2° de los que no los usaron $p<0.0001$. Las compresiones vertebrales se observaron en 32% de los usuarios de esteroides y en 0% de los que no $p=0.0012$ y la fractura de hueso largo fue 2.6 veces más frecuente en los usuarios de esteroides. Los autores concluyen que el tratamiento con esteroides disminuye el riesgo de escoliosis y extiende la marcha independiente 3 años más, pero aumenta las fracturas vertebrales y de hueso largo.

El seguimiento de los pacientes durante el tratamiento con esteroides fue mensual en los ensayos clínicos (277) y cada tres meses por neurólogo, pediatra o fisiatra en una de las cohortes.

Con respecto al tiempo hasta cuando se deben dar los esteroides, la terminación del tratamiento fue comentada en el estudio de Straathof (280), en el que mencionan una reducción de dosis a 0.3–0.5mg/kg cuando cesaba la ambulación. En este análisis retrospectivo mencionan una duración del tratamiento de 3 a 123 meses, pero no son claros en los criterios para detener el tratamiento con esteroides. En otros estudios la duración del tratamiento varió de 2 años a 4 años en promedio (289) y fue de 5.5 años en las dos cohortes canadienses (273) pero no mencionan claramente las causas de terminación del tratamiento. En la revisión de Cochrane (269) concluyen que el tratamiento con esteroides debe ser al menos durante los años ambulatorios, pero no está claro el efecto a largo plazo.

En el caso presentado por la Academia Americana de Neurología en el Continuum se discute como algunos expertos continúan con los esteroides incluso hasta la tercera década, aun en pacientes que no caminan, para preservar la fuerza en miembros superiores, reducir la progresión de la escoliosis y retardar las alteraciones respiratorias y cardíacas, considerando las características individuales del paciente y explicando a la familia los potenciales eventos adversos (290). Parte de esta afirmación se basó en el estudio multicéntrico internacional, donde 37% de los mayores de 18 años tratados con esteroides por largo tiempo conservaban el patrón mano boca comparado con 0% de quienes nunca habían usado esteroides (268). A largo plazo el seguimiento debe ser estrecho y se requiere la reducción de la dosis para asegurar una mejor tolerancia (269). No hay estudios clase I que evalúen la duración óptima del tratamiento con esteroides (287).

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Los efectos secundarios reportados en los estudios incluidos en la revisión de Cochrane (269) fueron evaluados de forma diferente, con entrevistas, listas de chequeo, revisiones al inicio y final o cada dos meses, preguntas a los padres al finalizar el estudio y esta diversidad restringe la generalización de los resultados de la revisión; además el tiempo de duración de los estudios, el más largo fue de dos años, es inferior a la duración real del tratamiento que suele ser alrededor de 5 años.

En la revisión de cinco ensayos clínicos de Campbell (271) no se encontraron análisis que controlaran las diferencias por edad o gravedad de la enfermedad y no solo por el tratamiento.

En el estudio observacional (281) en 47 pacientes, retrospectivo, no reportan con claridad el uso de otros medicamentos que evitaran las fracturas vertebrales o medidas como la dieta o el ejercicio que redujeran la ganancia de peso. Las mediciones de peso y talla se tomaron de las historias clínicas, no queda claro si se hizo o no estandarización de equipos o técnicas de medición, se calculó el índice de masa corporal y se calcularon puntajes z, respecto a lo esperado para niños alemanes de esa edad.

En los estudios de los canadienses (273) entre las limitaciones están que entre las cohortes las mediciones son difíciles y en una de ellas no se midieron los efectos cardiacos con métodos diagnósticos. No hay claridad

en que la forma de medir los desenlaces fuera igual en ambos grupos y que se ajustaran las comparaciones por otras variables que pudieran interferir.

En la evaluación retrospectiva de 340 pacientes (268), podría haber un sesgo en la recolección de los participantes porque se incluyeron pacientes con diagnóstico en los centros especializados pero no todos con diagnóstico molecular, y se podrían agrupar los pacientes en periodos tardíos con más alteración funcional o los de deterioro más grave desde el inicio.

En la revisión retrospectiva (285) de las historias de 117 pacientes que no usaban esteroides y 17 pacientes usuarios de esteroides no había claridad en la frecuencia de revisiones, si era igual para los grupos o si dependía de la sintomatología, la edad al inicio del tratamiento y otras cointervenciones en el grupo sin esteroides que explique las variabilidades.

En general en los estudios no se reportan las cointervenciones en todos los pacientes, y no es uniforme la dosis ni el régimen de tratamiento en un mismo estudio. Si bien en la mayoría de los estudios inician los esteroides mientras los pacientes conservan la marcha, es difícil tener claro la medición de la gravedad de la enfermedad y la evolución de esta es diferente entre los grupos que se comparan y al interior de los grupos. En algunos de los estudios no se publican los intervalos de confianza. En los pocos estudios en que se consideró la mortalidad como un desenlace, no se aclaró si la muerte se asociaba o no con la distrofia en todos los pacientes. En algunos estudios la edad de inicio de los esteroides era variable al interior de los grupos de comparación.

Para el análisis final de la evidencia se seleccionaron estudios observacionales, pues ni los ensayos clínicos ni las revisiones sistemáticas median todos los desenlaces centrados en el paciente que son los propuestos por la pregunta de esta guía. Se hizo análisis de la mortalidad, y la capacidad de conservar la marcha independiente, pero la medición de estos fue diferente entre los estudios consultados, por lo cual no se logro establecer un estimador global del efecto. En uno de los ensayos clínicos incluido en este análisis la forma de generar la secuencia de asignación no es clara y tiene un tamaño de muestra insuficiente. En otro la medición del desenlace no fue igual para todos los pacientes. La mayor parte de estudios que tenían como desenlace los propuestos en la pregunta de la guía fueron con deflazacort. *Ver Anexo 10. Calidad de la evidencia.*

Efectos adversos

Las familias deben estar enteradas de los riesgos de los esteroides, y explicar a los profesionales médicos los medicamentos que recibe el paciente (270).

Se reportaron fracturas, una patológica de tibia en el estudio de deflazacort pero sin aclarar densidad ósea o circunstancias; en otros estudios reportaron fracturas pero no claramente si eran patológicas, ni las circunstancias o el uso previo de esteroides. En total en los otros estudios incluidos en la revisión de Cochrane en el grupo placebo, un paciente sufrió fractura traumática de fémur y otro, fractura en el brazo (269).

En el estudio observacional de McAdam (273), no hubo diferencia en los que sí y los que no tomaron deflazacort en fractura hueso largo, pero en una sola de las cohortes hubo 7 individuos con fracturas vertebrales, dos de ellos con más de una vértebra fracturada, y la gran mayoría era en niños con más de 5 años de tratamiento; sin que hubiera fracturas en el grupo sin esteroides. En una de las cohortes iniciaron bifosfonatos en 19 de 37 de quienes tomaban deflazacort. En otra el puntaje Z disminuyó luego de perder la ambulación en el grupo de deflazacort pero en la otra cohorte los puntajes z disminuían con los años de uso del esteroide: al año el puntaje Z fue de -1.8 y de -4.5 a los 7 años de tratamiento. Sin embargo, solo se midió la densidad ósea en los grupos de deflazacort, y en estos grupos se trató con bifosfonatos a los pacientes que lo requerían pudiendo esto ocultar en parte el efecto del esteroide. El aumento de peso fue similar entre los que tomaron deflazacort y los que no; en una de las cohortes a los 12 años el sobrepeso se encontró en 62% en el grupo de deflazacort comparado con 55% en el de control. La talla disminuyó en ambas cohortes, pero más en los tratados con deflazacort (273, 277). Las cataratas fueron más frecuente entre los que usaron deflazacort: 49% en una cohorte, 94% de ellas en pacientes con al menos 5 años de tratamiento, y 55% en otra, pero solo eran revisados por oftalmología los que estaban en el grupo de tratamiento (277).

En otro estudio observacional (268) las fracturas se presentaron en el grupo de 4 a 6 años en 2 de 26 de los pacientes que nunca habían recibido esteroides, en 3 de 27 de los usuarios actuales de esteroides. En el grupo de 7 a 9 años se presentaron en 8 de 68 usuarios de esteroides. En el grupo de 10 a 12 años en 1 de 6 de los que nunca usaron esteroides, en 7 de 47 de los usuarios de esteroides y en 4 de 9 de los de los usuarios de esteroides en el pasado. En el grupo entre los 13 y 15 años en 2 de 9 de los que nunca habían usado esteroides, en 10 de 30 de los usuarios de esteroides y en 5 de 12 de los que usaron esteroides en el pasado. En el grupo entre los 16 y 18 años en 3 de 4 de los que nunca habían usado esteroides, en 8 de 15 de los usuarios de esteroides y en 5 de 10 de los usuarios de esteroides en el pasado. Finalmente, en el grupo de mayores de 18 años se presentaron en 3 de 16 de los que nunca habían usado esteroides, en 8 de 19 de los usuarios de esteroides y 7 de 15 de los que los usaron en el pasado. Para los autores no hay diferencias substanciales entre usuarios de esteroides y los que nunca han usado, y en los mayores de 13 años hay un aumento de fracturas en todos los grupos.

En una revisión retrospectiva (285) de historias de 117 sujetos sin esteroides y 17 con esteroides, hubo fractura compresiva de columna en 5 sujetos del grupo en tratamiento con esteroides comparado con 2 sujetos del grupo sin esteroides.

En un estudio observacional (279) la talla fue menor en el grupo de esteroides 149±14 cm comparado con 167±11 cm del grupo sin estos, lo cual redundó en un menor índice de masa corporal en el grupo tratado (19±7 kg/m^2) comparado con el que no (24±6 kg/m^2).

En el estudio de salud ósea (284) que evaluaba una cohorte prospectiva de 39 pacientes, el puntaje Z de densidad ósea ajustada por talla, fue inicialmente de -0.5±0.8 y la grasa corporal fue de 23.5±5.0%. Según el tiempo de tratamiento con deflazacort los puntajes Z eran diferentes: ajustados por talla entre 1 y 2 años de -0.7$\pm$0.9, entre 3 y 4 años de -0.7$\pm$1.1, entre 5 y 6 años de -0.9$\pm$1.2, entre 7 y 8 años -1.8±0.8; y ajustados por edad entre 1 y 2 años -1.5$\pm$1.0. entre 3 y 4 años de -1.8$\pm$0.9, entre 5 y 6 años de -2.4$\pm$1.3, y entre 7 y 8

años de -3.6±1.1, todos con diferencia significativa ($p<0.05$) respecto a lo basal. Hubo nueve fracturas de hueso largo, y la edad al momento de estas fue 9.0±3.0 y luego de llevar 2.8±2.1 años en tratamiento con deflazacort. El puntaje Z ajustado por edad fue de -2.3±0.7 y ajustado por talla de -1.5±0.6, con una grasa corporal de 33±14.2%. Hubo siete fracturas vertebrales en seis niños que no caminaban, uno de los niños tuvo una sola fractura lumbar, todos los demás tenían tres o más fracturas en las vértebras torácicas bajas o lumbares altas, después de 7.5±1.8 años de tratamiento con deflazacort y con una edad de 14.1±2.4 años al momento de la fractura, con puntajes Z ajustados por edad de -3.5±0.7 y ajustados por talla de -1.8±0.7, y una grasa corporal de 47.8±12%. Pero la determinación de la fractura vertebral partía de síntomas de dolor del paciente y solo estos se llevaban a radiografía.

En la revisión (288) de historias clínicas de 159 niños, se encontró que las compresiones vertebrales se observaron en 32% de los usuarios de esteroides y en ninguno de los que no los tomaban $p=0.0012$. La fractura hueso largo fue 2.6 veces más frecuente en los usuarios de esteroides. Los autores concluyen que el tratamiento con esteroides aumenta las fracturas vertebrales y de hueso largo comparado con los que no lo reciben.

La ganancia de peso como efecto adverso luego de 6 meses de tratamiento con prednisona 0.75mg/kg/día mostró una diferencia de la media de 9.27% más del peso inicial (IC 95% 6.87% a 11.68%), pero en uno de los estudios al final de dos años la diferencia de medias fue de 1.09% (IC 95% -13.92 a 16.1) y al analizar otro el aumento de peso no tenía significado estadístico (269). En una de las guías consultadas (270) se hace referencia a una menor ganancia de peso con el deflazacort.

En las cohortes canadienses (273) no hubo dato de pubertad retardada, o aumento infecciones o diabetes o glucosuria. Se reportó hipokalemia leve en tres de once pacientes del grupo deflazacort, pero se corrigió fácilmente. *Ver Anexo 10. Tablas GRADE de evaluación de la calidad de los estudios.* Con el uso de deflazacort dos años no se reportaron síntomas gastrointestinales, pero hubo uso concomitante de antiácido. En otro de los estudios incluidos no hubo diferencia en los efectos gastrointestinales con el grupo placebo pero en uno solo de los estudios incluidos se reportó un incremento del apetito en el grupo de prednisona 0.75mg/kg/día, pero no fue significativa para otras dosis de prednisona (269).

No se reportaron cataratas en los estudios incluidos en la revisión (269), pero no fue preciso como las definieron. No se reportó si las dos muertes en los estudios incluidos en la revisión pertenecían al grupo de prednisona o al de placebo. No hubo claridad en la forma de revisar la exposición a varicela o infecciones, lo único reportado fue una muerte por neumonía pero sin claridad si el paciente estaba en el grupo de prednisona o placebo.

Se reportaron (269) cambios en el comportamiento como labilidad emocional o hiperactividad, con la prednisona 0.75mg/kg/día comparada con placebo luego de 6 meses RR=1.38 (IC 95% 1.04 a 1.83). Para otras dosis de prednisona el cambio no tenía significado estadístico y no se pudo calcular para las dosis intermitentes de prednisona ni para deflazacort. Sin embargo, comentan que estas alteraciones comportamentales llevaron a cambiar la hora del esteroide de la mañana a la tarde.

La apariencia cushinoide no se pudo calcular adecuadamente para el grupo de dosis intermitente de prednisona ni para el de deflazacort por falta de datos; para los dos estudios con datos para prednisona 0.75mg comparada con placebo por seis meses el RR fue de 2.46 (IC 95% 1.58 a 3.84), no fue significativo para la dosis de 0.3mg/kg/día y si para la dosis de 1.5 mg/kg/día (269).

El riesgo de un excesivo crecimiento de cabello y de acné con no se pudo calcular adecuadamente para el grupo de dosis intermitente de prednisona, ni para el de deflazacort por falta de datos. Sobre el riesgo de acné al analizar dos de los estudios incluidos con dosis de 0.75mg/kg/día por 6 meses el RR es 1.8 (IC 95% 0.97 a 3.36) con las otras dosis de prednisona no fue significativo (269). Sobre el riesgo de excesivo crecimiento de cabello en dos de los estudios que pudieron analizarse con 0.75mg/kg/día de prednisona por 6 meses el RR fue de 2.66 (IC 95% 1.5 a 4.72), no fue significativo para la dosis de 0.3mg/kg/día y si para la de 1.5 mg/kg/día. Campbell (271) en su revisión reportó en los efectos adversos en uno de los estudios a 12 meses dos personas con cataratas en el grupo con deflazacort y uno en el de prednisona.

La ganancia de peso fue reportada en todos los estudios incluidos. En una revisión retrospectiva (280) de 35 pacientes, encontraron que 26% presentaron una ganancia de peso, suspendieron el tratamiento por obesidad 2 niños, por hiperactividad 2 niños y uno por fractura. Tres niños presentaron elevación de la presión arterial, dos de estos tomaron la prednisona entre 5 a 7.5 años antes de aparecer este efecto y en el tercer niño la hipertensión ocurrió tres años luego de haber dejado la prednisona. Ninguno de los pacientes presentó insuficiencia adrenal y a todos se les realizaban una medición semestral de cortisol durante el seguimiento. En este estudio realizaron comparación con controles históricos encontrando que se presentaron menores efectos adversos**.**

En una revisión retrospectiva (281) la estatura en los pacientes con DMD, usaran o no esteroides, fue menor que la de la población sana. A la diferencia del incremento por año se le calculó un intervalo de confianza del 95% de -0.19 a 0.14 para los que no tomaron esteroides y de 0.03 a 0.23 para los que sí. El efecto de los esteroides en la talla, fue comentado por Biggar en la 124 reunión de la ENMC en el 2004 (24) y planteó como en una cohorte de adolescentes tratados por largo tiempo con deflazacort, la perdida de talla adulta final confería una ventaja adicional a la fuerza muscular, pero no hay estudios que permitan conocer los sentimientos de los jóvenes respecto a que si su talla limitada es un pago aceptable por lograr mayor movilidad.

Tampoco hubo diferencia significativa en el índice de masa corporal entre el grupo en tratamiento con esteroides y el que no, con un intervalo de confianza del 95% para el grupo sin esteroides entre -0.11 y 0.42 y para el grupo con prednisona de 0.07 a 0.37. La diferencia entre el grupo con y sin esteroides en el cambio promedio por año de seguimiento para talla fue de 0.15 (IC 95% -0.04 a 0.34) y para el índice de masa corporal de 0.08 (IC 95% -0.24 a 0.39). Hubo mayor índice de masa corporal entre los pacientes con distrofia comparado con los datos de niños sin enfermedad. En un ensayo clínico (272) en 28 personas, 14 con deflazacort interdiario y 14 con placebo se reportaron moderada ganancia de peso y leves cambios de comportamiento como efectos adversos, pero estos no obligaron a suspender el tratamiento.

En la revisión de Cochrane (282) se mencionan como efectos adversos la ganancia de peso, el cambio de comportamiento, el aumento de vello corporal y la apariencia cushinoide entre otros. En el grupo con prednisona 0.75mg/kg/día se presentaron 82 eventos adversos, en el de 1.5mg/kg/día 97 y en el de placebo 60.

En la búsqueda (286) en 6 clínicas de Estados Unidos entre 1991 y 2005 reportaron dentro de los efectos adversos que motivaban descontinuar el tratamiento estaban el exceso de peso y las alteraciones comportamentales.

Para la Academia Americana de Neurología (287) es necesario discutir los riesgos potenciales al ofrecer la terapia y recomiendan reducir la dosis a 0.5mg/kg/día si la ganancia de peso excedía 20% del peso normal para la talla en un periodo de 12 meses, si aun así continuaba la ganancia de peso luego de 3 a 4 meses, se deberá reducir la dosis nuevamente a 0.3mg/kg/día. Recomiendan además considerar al deflazacort 0.9 mg/kg/día como un medicamento que puede ser usado si está disponible, pero se deben monitorizar las cataratas asintomáticas y la ganancia de peso.

Entre los efectos adversos también se ha descrito la pubertad retardada, que motiva la monitorización de este aspecto en los pacientes. La hipertensión, la intolerancia a la glucosa, reflujo gastroesofágico, la enfermedad acido péptica, son efectos que se pueden presentar y por tanto requieren una monitorización estrecha (270).

Todos estos efectos adversos pueden motivar cambio de dosis, de régimen, de medicamento o incluso la suspensión del tratamiento (270).

Balance entre beneficios y daños

En los estudios se observa reducción de mortalidad, prolongación de la marcha, menor progresión de la escoliosis, pero no se aclara la presencia de otras variables que pueden afectar estos desenlaces. Además en el ensayo clínico, que evaluó la prolongación de la marcha, como uno de los desenlaces, la generación de la secuencia de asignación no fue clara. Las revisiones sistemáticas de la literatura medían desenlaces de fuerza o ángulos de movilidad y algunos de los estudios observacionales si median los desenlaces de la pregunta, la gran mayoría de ellos realizados con deflazacort. En general en los estudios se observa un reporte insuficiente de cointervenciones, las edades son diferentes, al igual que los tiempos de evolución de la enfermedad, el régimen de tratamiento y las formas de medición de los desenlaces.

Tratamiento con esteroides en pacientes con Duchenne asintomáticos

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con esteroides en pacientes sin debilidad comparado con el inicio de esteroides en pacientes con debilidad, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a uno y cinco años?

21. Recomendación	
No se recomienda el tratamiento con esteroides en pacientes con distrofia muscular de Duchenne sin debilidad para reducir la mortalidad, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente; reducir la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; ni para mejorar la calidad de vida. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓↓ ⊕⊕◯◯
22. Recomendación	
Se sugiere el inicio de tratamiento con esteroides en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne de forma individualizada, según las capacidades funcionales, edad (no antes de dos años de edad), factores preexistentes, cuando se detengan los logros motores o de habilidades, o aumenten las caídas. El inicio de esteroides debe ser temprano una vez se presenten las perdidas motoras, debe ser valorado con los padres y cuidadores. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕◯◯◯

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad que afecta todos los músculos del cuerpo, lo que lleva al paciente a perder su independencia para caminar progresivamente hasta la dependencia de una silla de ruedas, entre la primera y segunda década de vida. Los síntomas inician usualmente en los primeros cinco años de vida con dificultad para caminar, correr y ponerse de pie. Se altera también el músculo cardíaco y la debilidad de músculos respiratorios deteriora esta función. No se conoce un tratamiento curativo, pero mantener la fuerza muscular ha sido un blanco terapéutico en esta enfermedad, para lo cual se han usado los esteroides, pero sin tener totalmente claro su mecanismo de acción, los efectos a largo plazo y el momento preciso de inicio.

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la DMD y tratamiento con esteroides, se identificaron 547 estudios mediante búsqueda sistemática, manual y de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se encontraron 9 estudios que contestaron la pregunta pero solo de forma indirecta: una revisión sistemática, cuatro estudios de cohorte, uno observacional de reporte de casos y tres guías. No se identificó ningún ensayo clínico que pudiera responder la pregunta directamente. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

La pregunta de la guía es sobre el inicio del tratamiento con esteroides en pacientes asintomáticos, sin debilidad, pero como no se encontró respuesta clara a la pregunta se expondrá a continuación lo encontrado en la literatura. Por lo progresivo de la distrofia muscular se cree que es más efectivo el tratamiento con esteroides mientras más temprano se inicie, pero no está claro el riesgo de esto (292-293).

Merlini y col. (293) observaron los efectos del uso crónico de esteroides, pero es un estudio que inicio con 8 pacientes y solo se pudo seguir 14 años a 4 de estos, quienes hacían parte del grupo cuyos padres decidieron incluirlos en el tratamiento con esteroides en 1996, y se perdieron todos los pacientes cuyos padres decidieron ponerlos en el grupo control. Los 4 que pudieron ser seguidos los 14 años tenían entre 2 y 4 años al inicio, y 3 tenían dificultad evidente para subir escaleras o correr, así que no se puede responder la pregunta de la guía para asintomáticos. La intervención cambió de prednisona diaria a interdiaria, luego

a deflazacort interdiario y al final intermitente, todo esto dificulta tener una evidencia sólida del régimen de tratamiento. Los cuatro pacientes que se pudieron seguir a los 16 a 18 años continuaron con la capacidad de caminar, dos no podían levantarse del piso, dos tenían capacidad vital forzada normal y tres fracciones de eyección cardiaca superior a 57%. Es difícil comparar estos beneficios con el grupo control, pero los pacientes de este, antes de perderse del seguimiento ya no tenían la capacidad de ponerse de pie desde el suelo y uno la de caminar, pero el que se perdió del grupo intervención perdió la capacidad de caminar a los 10 años. Las dificultades metodológicas impiden generalizar las conclusiones de este estudio (293).

La revisión sistemática de la literatura del grupo colaborativo Cochrane (292) incluyó 6 ensayos clínicos con asignación aleatoria con 266 participantes que conservaban marcha, pero no se aclaró si tenían o no síntomas, por lo cual no se encontró información útil para responder la pregunta del inicio de esteroides en pacientes asintomáticos**.**

En la guía de la Sociedad Americana de Neurología Infantil en 2005 (294) se reporta que no encontraron estudios con asignación aleatoria para definir la edad óptima de inicio del tratamiento y que son pocos los reportes de inicio de este antes de los 5 años. El reporte del 124 ENMC International Workshop (295), no es claro acerca de cuándo iniciar el tratamiento pero sí que esto debe ser antes de comenzar el deterioro motor.

En la guía del Centro de control de enfermedades CDC (296), no se recomienda el uso de esteroides en menores de 2 años de edad, pues la mayoría de los niños mejora la habilidad motora hasta los 4 a6 años y es en ese momento, que se debe discutir con los cuidadores el inicio de esteroides. La edad típica de inicio está entre los 4 a 8 años, cuando no se tengan mayores logros motores propios del desarrollo pero previo a la pérdida motora por la enfermedad y si no hay contraindicaciones. La decisión de iniciar el tratamiento debe ser considerada con los padres, cuidadores y solo si hay un equipo de cuidado primario y especializado para tratar los efectos adversos.

En el análisis descrito por Straathof y col., el inicio del tratamiento a los 3.5 años cuando aún conservan la ambulación, pero no hay claridad si estos pacientes ya tenían o no síntomas (297).

En la observación del Reino Unido (298), se encontró que la diferencia de medias de edad de pérdida de la ambulación fue a favor de los niños que iniciaron el tratamiento antes de los 5 años (3.04 IC 95% 0.15 a 6.23, p=0.06). No está claro si tenían o no síntomas en ese momento.

En una cohorte en Canadá (299) el inicio fue cuando los niños manifestaron alteración funcional como dificultad para la marcha, esfuerzo para incorporarse desde el piso, dificultad para subir o bajar escalas o aumento de caídas.

En el ensayo clínico (300) publicado en 2011, consideraron en el protocolo para el inicio de esteroides, pacientes que conservaban la capacidad de caminar con evidencia clínica de debilidad o deterioro funcional por una reducción del 15% respecto al primer puntaje en la prueba muscular cuantitativa unilateral en el bíceps; es decir, el inicio de esteroides fue en pacientes sintomáticos.

Según los lineamientos de la Academia Americana de Neurología (301) publicado en 2013 el inicio de esteroides en el paciente con diagnóstico confirmado de DMD debe ser individualizado, según las capacidades funcionales, edad y factores preexistentes. Se deben iniciar los esteroides cuando el paciente requiere más tiempo en la ejecución de las pruebas motoras que se usan como seguimiento en consulta, cuando pierde o gana menos habilidades o cuando tiene más caídas.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

Ningún estudio respondía completamente la pregunta planteada, pues no se encontraron publicaciones que hicieran referencia a la diferencia en desenlaces entre el grupo de pacientes que iniciaba el tratamiento sin tener debilidad y quienes lo iniciaban cuando ya la tenían. Solo se acercó a la respuesta de esta pregunta el estudio observacional de Merlini (293), que incluyó pacientes que iniciaron el tratamiento con esteroides entre los 2 y 4 años, pero algunos ya tenían síntomas. Solo uno de los desenlaces se relacionó con los propuestos: mantener la capacidad de caminar independiente. No se midieron los desenlaces de mortalidad, progresión de la escoliosis, disnea, fatiga ni mejoría de la calidad de vida. De los desenlaces de seguridad se reportaron el aumento de peso, las cataratas y fracturas. El tiempo de seguimiento superó el propuesto en la pregunta, pues fue de 14 años, pero solo en 4 pacientes y el esquema de esteroides cambio varias veces en el seguimiento.

No se encontró una comparación realizada con ensayos clínicos con asignación aleatoria para el tratamiento en asintomáticos comparado con sintomáticos, ni estudios observaciones que permitieran recomendar, con una alta calidad de la evidencia, el inicio de tratamiento en niños con diagnóstico de DMD aun antes de tener síntomas, tal es el caso de niños que son familiares de pacientes diagnosticados en quienes se les hace una prueba diagnóstica antes de presentar síntomas.

Para el análisis final de la calidad de la evidencia se consideró usar la revisión sistemática más reciente pero se encontró que en ella solo hacen mención a la situación de la pregunta y no cita ensayos clínicos que comparen los desenlaces en pacientes que inician el tratamiento con y sin síntomas, por ello se decidió no hacer análisis GRADE.

Efectos adversos

El escenario propuesto por la pregunta, de iniciar esteroides en pacientes sin síntomas supone el uso de estos por largo tiempo, así que una preocupación será prever la aparición de efectos adversos, pero como se mencionó al inicio de la descripción de la evidencia, la duración del seguimiento en la mayoría de los estudios es de medio año, pocos se extienden a dos y solo se encontró una referencia con seguimiento de 14 años (293). En este estudio no se presentaron cataratas y uno de los cuatro pacientes presentó una fractura por caída, La obesidad se presentó en 3 de los 4 pacientes, uno durante todo el seguimiento y dos hasta los 13 a 15 años luego no, pero a todos los padres de los pacientes y a estos se les recomendó una dieta baja en grasa y sal, lo que se podría considerar cointervención. Todos los cuatro pacientes tenían disminución de la velocidad de crecimiento, pero tenían casi la talla final. La densidad mineral ósea no logró el nivel

normal relacionado con la edad y todos presentaron pubertad retardada. No reportaron otros efectos como fatigabilidad, cambio en el apetito, alteración gastrointestinal, cambios de comportamiento o en la presión arterial y la grasa total.

Balance entre beneficios y daños

No se encontró evidencia de un desenlace favorable o mayores efectos adversos a largo plazo si se inicia el tratamiento con esteroides en pacientes asintomáticos.

Tratamiento con esteroides intermitente vs continúo

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con deflazacort o con prednisona intermitente comparado con el tratamiento con prednisona continua, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de escoliosis, la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de cataratas o de fracturas patológicas de cadera o fracturas no vertebrales, a un año?

23. Recomendación	
Se sugiere el tratamiento intermitente con esteroides si se presentan eventos adversos como aumento de peso más del 10% del basal en tres meses, elevación de la glucosa sanguínea, aumento de la presión arterial, fracturas u otro evento intolerable para el paciente. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑ ⊕⊕◯◯

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad progresiva aunque los tratamientos actuales enlentecen la progresión, prolongan la ambulación, mejoran la calidad de vida y la sobrevida. Los esteroides se consideran los medicamentos responsables de la nueva historia natural de la DMD (302-303). Se ha propuesto el uso de prednisona, la cual es metabolizada a prednisolona, y de deflazacort, el cual es una oxazolina derivada de la prednisona; ambos medicamentos se consideran equipotentes, pero en otras enfermedades, el segundo se relaciona con menos efectos en la masa ósea, menor ganancia de peso, mejor perfil lipídico y menos intolerancia a la glucosa (305-307).

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la DMD y tratamiento con esteroides, se identificaron los estudios mediante búsqueda sistemática, manual y de expertos. Luego de excluir los duplicados se encontraron 539 estudios, de los cuales 14 contestaron la pregunta, pero hacían referencia a solo uno o dos de los desenlaces que se plantearon en la pregunta, la mayoría de ellos intermedios y no centrados en el paciente. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Entre los 14 estudios se identificaron dos ensayos clínicos que pudieran responder la pregunta uno comparando deflazacort con prednisona y otro ensayo clínico comparando prednisona diaria contra esta en un régimen de 10 días con el tratamiento y 10 días sin este; cinco ensayos clínicos incluidos y analizados en una revisión del grupo colaborativo Cochrane con metanálisis para algunos desenlaces pero no centrados en el paciente; tres guías y ocho estudios observacionales. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

En el ensayo clínico de Bonifati y col. (308) se incluyeron pacientes mayores de 5 años, con diagnóstico confirmado de DMD por inmunohistoquímica, que podían caminar de forma independiente y que no hubieran usado esteroides previamente o tuvieran contraindicación para estos. De forma aleatoria, no está explicito el método, se les asigno a 18 pacientes, 9 en cada brazo del estudio, a recibir deflazacort 0.9mg/kg/día y prednisona 0.75mg/kg/día, 7 pacientes se tomaron como controles naturales. Se estratificó por edad y gravedad de la enfermedad. La edad fue de 5.3 a 14.6 años en el grupo deflazacort, 5.1 a 10 años para el de prednisona y de 6 a 8 años para el control. Ni los familiares, ni el paciente ni el médico tratante conocían el tratamiento. En uno de los centros se aseguró la estandarización de las pruebas funcionales y todos los pacientes tenían garantizado una familiarización con estas pruebas antes de iniciar el estudio. La fuerza muscular se evaluó con MRC (*Medical Research Council*) en cuatro músculos: deltoides, tríceps, iliopsoas y cuádriceps derechos. Las pruebas funcionales que se realizaron fueron los tiempos requeridos para caminar 10 m, incorporarse de una silla o del piso, subir cuatro escaleras. Se sugirió dieta a todos los participantes. El análisis estadístico consideró las pruebas paramétricas o no según la distribución de los datos y se hizo corrección de Bonferroni por las mediciones repetidas (cuatro en total). Los resultados de todas las mediciones en puntajes absolutos parecen favorecer el deflazacort pero no hubo diferencia con significado estadístico entre los grupos.

En la revisión Cochrane de Manzur y col. (305) que incluyó dos ensayos clínicos que compararon deflazacort y prednisona, reportan que contactaron a los autores para tener los resultados de estos estudios pero no los tuvieron al momento de la revisión. Similares dificultades reportó en el estudio de Campbell (307).

Tal como se había concluido en la reunión 124 ENMC se deben establecer ensayos que comparen el tratamiento contra esteroides diarios considerando este el estándar de referencia (309). En el ensayo clínico con asignación aleatoria de Escolar y col. (302) se incluyeron 64 niños entre 4 y 10 años con diagnóstico confirmado de DMD, que caminaban, no habían recibido esteroide y que tuvieran una reducción de 15% respecto a la prueba inicial de test cuantitativo muscular, con revisiones a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses. Excluyeron mujeres portadoras, o a quienes usaron hasta 3 meses antes del inicio del estudio carnitina, creatina, glutamina, coenzima Q10 o cualquier suplemento herbal, a pacientes con cardiomiopatía, no exposición a varicela o inmunización. Se asignó un grupo a recibir prednisona 10mg/kg semana dividido en dos días el sábado y el domingo, los demás días recibían placebo; y otro a 0.75mg/kg/día lunes a viernes y el sábado y domingo placebo. Ambos grupos recibían concomitantemente vitamina D, calcio, ranitidina y carbonato de calcio y se les instruyó para seguir dietas ricas en proteínas y bajas en carbohidratos y grasa. Debían reducir la dosis en caso de presentar eventos adversos como aumento de peso más del 10% del basal en 3 meses, elevación de la glucosa sanguínea o aumento de la presión arterial sobre el límite superior de la normalidad para la edad. Como desenlace se realizó el test muscular cuantitativo en brazos y piernas, las suma de la contracción voluntaria isométrica máxima de ambos flexores y extensores del codo y la rodilla, así como el test manual muscular, puntajes como la escala del Consejo de Investigación Médica Modificada, la prueba del tiempo para caminar 10 metros, subir 4 escalas y para ponerse de pie desde supino, la escala de Brooke y Vignos y pruebas de función pulmonar solo para los mayores a 6 años. El análisis fue estratificado por edad y por tipo de tratamiento. La mediana de edad fue 7.2 años. Hubo mejoría de la fuerza en ambos grupos sin diferencias entre estos. Tampoco encontraron diferencias al final del tratamiento en las pruebas de función pulmonar entre el grupo de dosis diaria y el semanal. Diferencia de Capacidad vital forzada

con el porcentaje predicho 4.6 (IC 95% -9.8 a 19.1) p=0.03; diferencia del volumen espiratorio forzado al primer minuto con el porcentaje de lo predicho 6.1 (IC 95% -9.1 a 20.4) p=0.02; ventilación voluntaria máxima 3.6 (IC 95% -2.5 a 9.8) p de 0.0001 a 0.02; presión inspiratoria máxima 0.3 (IC 95% -7.4 a 8.0 p de 0.005 a 0.006).

El estudio observacional de Ricotti (310), incluyó 360 niños entre 3 y 15 años con diagnóstico confirmado de DMD, con una duración media de tratamiento de 4 años. Se analizaron dos grupos uno con tratamiento diario y otro de 10 días con medicamento y 10 sin tratamiento. Se incluyeron 19 niños en tratamiento con deflazacort, los demás recibieron prednisona, de estos 136 en dosis diaria, 154 intermitente 10 días sin y 10 días con y 15 con días alternantes; 72 cambiaron pero se analizaron en el grupo de tratamiento en que permanecieron más tiempo, 33 diarios y 37 intermitente. Se calculó un HR para la pérdida media de la ambulación de 1.57 (IC 95% 0.87 a 2.82) p=0.13. La medición de la ambulación se hizo con la escala NSAA (*North Star Ambulatory Assessment*), la cual incluye el tiempo para ponerse de pie o tiempo del Gowers y el test de correr en 10 minutos. El análisis multinivel mostró una divergencia luego de 7 años de edad con un declinar más rápido de los niños en el régimen intermitente, con diferencia entre los dos regímenes de 1.58 unidades por año en la escala (IC 95% 1.04 a 2.11 p<0.001). Luego de ajustar por los diferentes regímenes, al comparar el inicio de los glucocorticoides antes de 5 años con el inicio luego de 5 años de edad, se observó una diferencia de medias a favor de los niños que iniciaron de forma temprana el tratamiento (diferencia 3.04 IC95% 0.15 a 6.23; p=0.06). No hubo diferencia entre los regímenes de tratamiento respecto a desenlaces cardiacos medido con la fracción de acortamiento ventricular izquierdo, o en la capacidad vital forzada. Es posible que los efectos no sean solo del tratamiento sino de los programas de fisioterapia y estrategias diferentes a las farmacológicas.

La revisión sistemática de la literatura del grupo colaborativo Cochrane (305) buscaba ensayos clínicos con asignación aleatoria, que tuvieran como desenlace la prolongación de la capacidad de caminar sin aditamentos, y solo encontraron un estudio para este desenlace con 28 participantes; los otros estudios incluidos tenían desenlaces secundarios como los cambios en fuerza muscular por pruebas o puntajes usados por el Consejo de Investigación Médica, desenlaces funcionales y eventos adversos. Incluyeron los mismos ensayos clínicos con asignación aleatoria de la revisión de 2004 y uno más, que sumaban 266 participantes todos conservaban la marcha independiente, 249 en grupos de comparación y 17 en método cruzado, en total 88 en el grupo control y 161 en el de esteroides, 134 con prednisona, 17 con deflazacort y 10 con prednisolona. La revisión fue realizada por dos autores que evaluaron de forma independiente los estudios a incluir y su calidad metodológica y una revisión doble de datos extraídos. Dos de los estudios incluidos tenían como cointervención carbonato de calcio y uno tenía antiácidos y recomendaciones de dieta para evitar ganancia de peso en tres de los estudios incluidos.

En la revisión de Cochrane se intentó establecer la dosis óptima pero aunque no encontraron comparaciones directas de las dosis pudieron hacer análisis agrupando los estudios que seleccionaron. Se encontró que los beneficios mejoran al aumentar de dosis los primeros 10 días del mes a 0.75mg/kg/día, pero había muy poca evidencia de mejoría en la respuesta con una dosis mayor a esta, para aumentar la fuerza a 6 meses y 2 años y de la fuerza de los músculos respiratorios a 6 meses. La dosis mínima con algo de mejoría en las pruebas fue 0.3mg/kg/día.

En la revisión reportan que se deben realizar más estudios de tipos y dosis de esteroides y para establecer el beneficio en los miembros superiores, la función cardiaca y respiratoria. La evidencia basada en ensayos clínicos con asignación aleatoria no permite comparar la prednisona con el deflazacort, aunque los datos de un pequeño estudio sugieren un aumento en la gravedad e incidencia de la ganancia de peso con la primera. Los regímenes intermitentes se cree que tienen menos efectos adversos, pero el estudio con asignación aleatoria no tenía todos los datos disponibles para el análisis y no medía completamente la prolongación del tiempo antes de la pérdida de la marcha, por la duda que dejó un estudio tipo cohorte con un régimen intermitente que reportó beneficio con deflazacort intermitente pero no prednisona intermitente. La duración del tratamiento que propone la revisión es al menos durante los años ambulatorios, pero no es un desenlace en los estudios que evaluó. Aún no están claro los efectos a largo plazo ni la duración del tratamiento.

La revisión de Campebell y Jacob (307) del deflazacort incluyó cinco ensayos clínicos con asignación aleatoria, con 291 niños, 196 de ellos de un solo estudio. Dos de ellos compararon deflazacort con placebo, dos compararon deflazacort y prednisona y uno ambas comparaciones, pero solo pudieron encontrar tres estudios completos publicados, ensayos ciegos, sin claridad en la asignación, sin hacer cálculos iniciales del tamaño de muestra y con puntajes inferiores a tres en escala de Jadad. Cuatro de los estudios son del mismo grupo de investigación, con igual financiación. Solo uno de los estudios mencionó cointervenciones y las recomendaciones de dieta para ayudar a controlar el sobrepeso. El seguimiento fue entre tres y doce meses, uno solo veinticuatro meses pero en el segundo año hubo numerosas pérdidas. No se tuvieron los datos suficientes para completar el metanálisis y por ello reportan los resultados de los estudios individuales. En los que compararon deflazacort y prednisona, uno de ellos de 12 meses reportó mejoría en los puntajes de fuerza muscular, MRC (*Medical Research Council*) para cuatro músculos dos en miembro superiores y dos en inferiores, con un máximo puntaje de 20) +1 para deflazacort y +0.5 para prednisona; otro de los estudios, de tres meses de duración, en el promedio de puntaje muscular (promedio de fuerza de 34 músculos analizados en una escala de 10 puntos) de +0.18±0.4 para deflazacort a dosis baja, de +0.26±0.5 para deflazacort dosis alta y de +0.27±0.5 para prednisona, pero no reportan en la revisión medidas de la precisión de estos resultados; otro de los estudios reportó beneficios con ambos esteroides pero no lo cuantificó. No encontraron análisis que controlaran las diferencias por edad o gravedad de la enfermedad y no solo por el tratamiento.

Biggar y col. (310) describieron una cohorte de pacientes con DMD diagnosticada por biopsia o estudio genético, en 2 poblaciones de Canadá, entre 8-15años, que fueron tratados como mínimo por 4 años. Un grupo de 37 niños fue tratado con deflazacort 0.6 mg/kg los primeros 20 días del mes y sin medicamento los otros 10 días, recibieron además vitamina D 880UI y calcio 1000mg (protocolo de Naples), el otro grupo de 32 fue tratado con deflazacort 0.9mg/kg todos los días del mes, más Vitamina D 1000UI y calcio 750mg (protocolo Toronto). Los controles en el protocolo intermitente fueron los que recibieron deflazacort menos de un mes y lo suspendieron por razones económicas o ambientales, y en el protocolo diario fueron los pacientes que decidieron no tomar deflazacort. En ambos protocolos se hizo fisioterapia con ortésis nocturna en uno y sin esta en el otro. Se hicieron los mismos controles en todos excepto que la revisión por oftalmología solo fue en el grupo con deflazacort. Con el protocolo intermitente 97% conservaban deambulación a los 9 años (solo 22% en el control) y 35% a los 12 años (0% en el control); y 25% a los 15 años (0% en el control). Con el protocolo diario, 100% mantuvieron deambulación a los 9 años (48% del

control), 83% a los 12 años (0% en el control) y 77% a los 15 años (0% en el control). En ambos protocolos mejoraron las actividades funcionales como subir escalar o ponerse de pie, pero al parecer en el protocolo diario hubo más proporción de mejoría, pero no hicieron cálculos estadísticos de esto.

La cohorte de Mazzone (311) en Italia involucró 11 centros de atención terciaria neuromuscular, incluyó 113 sujetos con diagnóstico confirmado por genética de DMD, que fueron seguidos 24 meses. Como los tratamientos variaban entre los centros se dividió el grupo en: 1. no usuarios de esteroides, quienes no habían usado el año antes del estudio incluyendo quienes nunca habían tomado o habían tomado menos de un año, 2. régimen intermitente el cual incluía días alternos, semanas alternas, o alternar 10 días de esteroides y 10 días sin ellos, y 3. régimen diario que tomaran prednisona 0.75 mg/kg/día o deflazacort 0.9mg/kg/día al menos un año. Se utilizó la escala NSAA, de 17 puntos y cada uno se califica de 0 a 2, siendo un mínimo puntaje de 0 para quienes no hacen ninguna actividad y un máximo de 34 para quienes realizan todas las actividades; se hizo otra prueba funcional como la prueba de caminar 6 minutos, tiempo en recorrer 10 metros y el Gowers. No hubo diferencia entre los grupos de esteroides diarios, intermitentes o sin estos, y encontraron que los menores de 7 años progresaron menos rápido a deterioro funcional en dos años que los mayores de 7 años. Encontraron que los mejores valores para discriminar pacientes con alto riesgo de perder la capacidad de caminar en los siguientes dos años es un puntaje NSAA menor a 22, menos de 330 m en la prueba de 6 minutos, más de 7 segundos en la prueba de 10 metros y más de 7.2segundos en el Gowers. No se encontraron diferencias en estos puntos de corte entre los grupos de esteroides diarios, intermitentes o sin estos, pero podría relacionarse con las diferencias de edad de los integrantes de los diferentes grupos**.**

La base de datos North Star del Reino Unido ha permitido varios estudios uno de ellos, descriptivo, realizado en 2013 para identificar la utilidad de la escala *Nort Star Ambulatory Assessment* (313) que fue medida cada 6 meses, comparando los regímenes de tratamiento. Se analizaron datos de 198 personas con DMD, con una edad promedio al inicio de tratamiento de 6 años y 4 meses DE 1 año y 7meses, con una duración del tratamiento entre 1 mes a 7 años y 8 meses. Se hicieron 805 mediciones: 393 en los de régimen diario, 315 en el intermitente 10 días si y 10 días no, y 97 en pacientes sin esteroides. Al comparar el régimen diario con el intermitente, en el primero el pico del puntaje medio ocurrió a los 6 a 7 años de edad, y en el segundo a los 6 años de edad, un puntaje medio o bajo a los 11 años de edad en el intermitente y a los 12 en el diario. Estas comparaciones se basan en los subgrupos según la edad que puede ser un número muy reducido de personas, lo que podría limitar las conclusiones al grupo que constituyó el estudio.

Las dosis usadas en los estudios fue variable, pero la más frecuentes fue la propuesta por la revisión de Cochrane de 0.75mg/kg/día de prednisona, 10 días con tratamiento y 10 días sin este, o 0.9mg/kg/día de deflazacort, y 5 mg/kg/día los fines de semana (314). En la guía propuesta en la revista Lancet (316) para el caso de presentar eventos adversos intolerable para el paciente, se debe cambiar al régimen intermitente de prednisona 0.75mg/kg/ por 10 días alternados con 10 a 20 días sin tratamiento, o deflazacort 0.6mg/kg día del 1 a 20 y luego sin tratamiento, o prednisona 0.75mg/kg cada segundo día o deflazacort 2mg/kg cada segundo día. En caso de continuar los efectos adversos se debe reducir la dosis 33% un mes y luego intentar volver a la dosis previa, pero si persisten los efectos adversos reducirla a 50% de la dosis con un mínimo de prednisona de 0.3mg/kg/día. Si está en tratamiento con prednisona se sugiere cambiar a deflazacort.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
La calidad de la evidencia es baja, pues si bien se incluyen dos ensayos clínicos y dos metaanálisis, los desenlaces no son los planteados en la pregunta. Además un ensayo clínico que comparó deflazacort y prednisona no fue claro en el método que usaron para hacer la asignación aleatoria (308). Esta fue la única comparación directa deflazacort prednisona, el resto de la recomendación se tomó con evidencia indirecta. El único ensayo clínico que comparaba la dosis intermitente y la diaria de prednisona tenía un diseño de buena calidad, pero los desenlaces no estaban centrados en el paciente, y las estimaciones eran imprecisas (302). Dos estudios que hacían comparaciones entre dosis diaria e intermitente, tenía comparación indirecta pues en el grupo de la dosis diaria, algunos usaban deflazacort y otros prednisona, pero no está claro el desenlace para cada grupo (310, 312). Otro estudio observacional para comparar deflazacort en dosis intermitente con la diaria fue el de Biggar; sin embargo, no está claro el estado de evolución de la enfermedad en ambos grupos, ni las intervenciones diferentes que recibían, los posibles sesgos por ser observacional y ser tomado retrospectivamente de historias clínicas, pero este estudio fue realizado en unos centros de atención en Canadá con un protocolo establecido, pero no aclaran el cumplimiento de este protocolo. Las otras estrategias de intervención entre los grupos de tratamiento que podrían interferir en el desenlace encontrado no se reportan claramente en el estudio de Ricotti.

Se incluyeron dos revisiones sistemáticas de Manzur (304) y Campbell (313) que habían sido propuestas como metaanálisis pero la presentación diferente de los desenlaces dificultó el calcular un estimador global, aunque sí lo hicieron con algunos desenlaces de escalas, pero no para los centrados en el paciente que se consideraron para la pregunta.

La mayoría de los estimadores calculados para los desenlaces son imprecisos (302, 304, 307, 309-310) y en otros estudios no se presentan intervalos de confianza ni otras estrategias que permitan conocer la precisión de las estimaciones. Los estudios de Mazzone (311) y Mayhew (312) son observacionales y no midieron desenlaces centrados en el paciente, ambos tenían diversidad de grupos de edad con diferentes evoluciones de la enfermedad, que pudieran llevan a pensar que la diferencia observada sea por este factor. En el estudio de Mayhew hacen análisis por subgrupos de edad, pero el tamaño de estos es tan pequeño que limita la aplicación de los resultados.

Efectos Adversos
En el ensayo de Bonifati (307) comparando deflazacort y prednisona se encontró que la ganancia de peso fue de 5.08 kg (21.3%) con la prednisona y de 2.17kg (9%) ($p<0.005$). Dos pacientes presentaron cataratas en el grupo de deflazacort y uno en el de prednisona. No hubo diferencia significativa en los parámetros de laboratorio al final del año de tratamiento en ninguno de los grupos, tampoco en el cambio comportamiento, hipertensión, insomnio, acné, edema, anorexia, apariencia cushinoide, hirsutismo y síntomas gástricos (11% en el grupo deflazacort y 12% en el de prednisona).

Escolar y col. (302) compararon dosis diaria e intermitente de prednisona y evaluaron los efectos de este tratamiento sobre el índice de masa muscular, el peso, la talla, la densidad ósea con el puntaje Z de la columna lumbar medido por DEXA, la formación de cataratas, la presión arterial y el comportamiento. Para todos los desenlaces se hicieron 6 mediciones pero el DEXA y evaluación por oftalmología solo para la medición basal y la final. Se tenía claro reducir la dosis si había problemas con el peso o con efectos secundarios muy intensos, esto ocurrió en 4 pacientes del grupo diario (tres por aumento del índice de masa corporal y uno por problemas del comportamiento), y en dos del grupo semanal (por aumento del índice de masa corporal y Cushing). Observaron diferencias numéricas pero no significativas para el aumento del índice de masa corporal en el grupo de dosis diaria. Si se encontró diferencia en la comparación de puntajes Z densidad ósea entre el basal y el de 12 meses (cambio puntajes Z -0.3 dosis diaria, +0.26 dosis semanal, p=0.001), favoreciendo al grupo de dosis semanal. Además reportaron fiebre y apendicitis en el grupo diario y semanal respectivamente. Descontinuaron el tratamiento el paciente de la apendicitis del grupo diario y uno del semanal por vómito.

En el estudio observacional de Ricotti (309) los efectos graves a moderados más frecuentes en el tratamiento diario fueron características cushingoides, alteraciones gastrointestinales o del comportamiento e hipertensión. El índice de masa corporal fue mayor en el régimen diario 1.99 (IC 95% 1.79 a 2.19), en el régimen intermitente 1.51 (IC 95% 1.27 a 1.75); la restricción de la talla fue mayor en el diario con una media -1.77 (IC 95% -1.79 a -2.19) en el intermitente -0.70 (IC 95% -0.90 a -0.49). No hubo diferencias con significado estadístico para los demás efectos adversos mayores en el grupo de toma diaria. La densidad mineral ósea medida con equipo DEXA con puntajes Z menores a 2.5 se presentó en 5% de los del régimen intermitente y en 8% de los del diario, las fracturas vertebrales en 4% de los que tomaron el tratamiento intermitente y 8% del diario.

La revisión de Campbell y Jacob (306) del deflazacort con 291 niños reportan en uno de los estudios a 12 meses, que dos personas presentaron cataratas con el deflazacort y una con la prednisona, fractura por osteoporosis en un paciente en el grupo de deflazacort y no el de prednisona o placebo. En dos de los estudios comparados si reportaron el aumento de peso proporcional al basal, ambos a doce meses, en uno fue de 9% en el grupo deflazacort y 21.3% en el de prednisona $p<0.05$, y en el otro fue de 16.8% en el grupo de deflazacort a dosis baja, 18.3% a dosis altas y de 26.7% para la prednisona.

La cohorte Canadiense descrita por Biggar y col. (310) siguió 32 niños en tratamiento diario y 37 en intermitente con deflazacort; entre los efectos secundarios reportó la formación de cataratas y la presencia de fracturas. Ninguno de los niños del protocolo intermitente tuvo cataratas contra el 30% de cataratas asintomáticas en pacientes con el protocolo diario, luego de 4 meses a 6 años de tratamiento. En el grupo con tratamiento interdiario ocurrieron fracturas en 19% del grupo de deflazacort comparado con 16% en el control, en el grupo de tratamiento diario fue de 16% comparado con 20% del control. De los mayores de 13 años del protocolo intermitente 30% desarrollaron escoliosis comparado con 16% del protocolo diario y 90% de los controles. El peso a los 15 años de edad en el grupo con deflazacort intermitente fue de 50 ± 12kg comparado con el control que fue 60.5+15. La talla fue menor en el protocolo diario que en el intermitente, pero no se ajustaron factores como la actividad física que pueden relacionarse. No se reportaron un aumento de la susceptibilidad a infecciones, sangrado digestivo, hipertensión ni glucosuria. En su continuum la Academia Americana de Neurología propone monitorizar la densidad ósea, niveles

de vitamina D en sangre, mioglobina y glucosa en orina, instruir a padres para estar atento a síntomas gastrointestinales o de infecciones menores o cambios en la piel, controlar la presión arterial, verificar el esquema de vacunación antes de iniciar el tratamiento, realizar hemoleucograma y, si hay anemia, evaluar la presencia de sangre oculta en materia fecal.

Balance de beneficios y daños

En uno de los ensayos que comparó deflazacort y prednisona en régimen diario, los resultados de pruebas funcionales a un año parecen favorecer el deflazacort en números absolutos pero no tenían significado estadístico. En un ensayo clínico de buena calidad que comparó dos esquemas de uso de prednisona de lunes a viernes con usarla solo el fin de semana, encontraron mejoría similar en la fuerza y los parámetros respiratorios, pero no midieron los desenlaces propuestos en la pregunta de esta guía.

En un estudio observacional se comparó la dosis diaria con intermitente, la mayoría de pacientes usaban prednisona, por eso es difícil aplicar los hallazgos a deflazacort, sin poder mostrar con sus resultados diferencias precisas entre estos esquemas en la pérdida de la marcha, pero en las escalas funcionales si fue más lento el deterioro en el régimen diario, luego de los 7 años de edad. Otro estudio observacional comparó dos protocolos de deflazacort diario y otro intermitente, con mayor proporción de pacientes que conservaban la marcha y menor proporción de escoliosis en el diario, pero no se sabe la precisión de estos hallazgos. Otro estudio observacional que no aclaró el tipo de esteroide reportó menores puntajes y edades en el grupo intermitente que en el diario. Sin embargo otro estudio observacional que comparó el régimen diario contra el intermitente, pero con mezcla de uso de prednisona y deflazacort en ambos grupos, no encontró diferencias en las pruebas funcionales.

Las revisiones sistemáticas consultadas no pudieron calcular estimadores globales de efecto de estudios que compararan directamente deflazacort con prednisona o el esquema diario e interdiario. La mayoría de los estudios observacionales y uno de los ensayos clínicos incluyen indicaciones de dieta, acceso a nutricionista y control que puede dificultar resolver la pregunta del mayor efecto sobre el peso de un tipo de esteroide o régimen que otro. Sin embargo, uno de los ensayos clínicos con pocos pacientes encontró un aumento de la ganancia de peso con prednisona comparado con deflazacort, y dos ensayos incluidos en la revisión sistemática reportaron cataratas en el grupo deflazacort. El estudio observacional que comparó dosis diaria e intermitente de deflazacort encontró cataratas asintomáticas y mayor ganancia de peso en el diario, pero la diferencia no tenía significado estadístico El ensayo que comparó el régimen diario o intermitente de prednisona reportó mayor reducción del puntaje Z en el diario, al igual que otro estudio observacional que también encontró mayor restricción en la talla, mayor índice de masa corporal y fracturas vertebrales en el régimen diario. No se encontró gran diferencia en los demás desenlaces.

Tratamiento con ataluren

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con ataluren comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

24. Recomendación	
No se recomienda el tratamiento con ataluren en pacientes con distrofia muscular de Duchenne para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente, reducir la disnea y la fatiga. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓↓ ⊕○○○

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad para la cual no se conoce un tratamiento curativo, mantener la fuerza muscular ha sido un blanco terapéutico en esta enfermedad, se han usado los esteroides con efectos benéficos pero con efectos adversos por su uso crónico que limitan la utilidad. Se continúa explorando opciones terapéuticas, por estudios en modelos murinos en que se busca incrementar la expresión de proteína funcional distrofina, la cual no está presente o no es funcional en los pacientes con distrofia muscular.

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la DMD y tratamiento con ataluren, se identificaron 548 estudios mediante búsqueda sistemática, manual y de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Dos estudios contestaron la pregunta pero solo de forma indirecta y no se identificó ningún ensayo clínico que pudiera responderla. En el portal web http://clinicaltrials.gov/ se encontraron registrados, un estudio del que desconoce el punto de investigación en que está, también 3 estudios terminados, 3 completos y 2 en fase de reclutamiento estos son los únicos con registro abierto en la página, pero aun no se han publicado sus resultados. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Finkel (317) en su revisión reportó que el medicamento había pasado por estudio fase 1 en humanos voluntarios sanos, demostrando su rápida absorción, alcanzar niveles deseados en sangre con o sin alimentos, buena tolerancia y cita otro artículo donde se comprobó el nivel del medicamento que inducia prematuramente el codón de pare, sugiriendo una terminación normal del codón de lectura. Cita un estudio fase 2 con resultados preliminares en 38 pacientes con DMD y de Becker, con dosis de 16, 40 y 80 mg/kg día por 28 días, para ver el incremento de la expresión de la distrofina se midió a los 12 días con relación dosis respuesta; además, observaron disminución de la creatina quinasa en sangre durante la administración del medicamento. Mencionan que los efectos adversos fueron leves y sin anormalidades en las pruebas de laboratorio.

Finkel (317) menciona un estudio 2b para evaluar la eficacia a 48 semanas en pacientes con DMD y de Becker mayores de 5 años que caminan. Este estudio plantea recolectar 174 participantes, los desenlaces serán la prueba de la distancia recorrida en 6 minutos, medidas de función y fuerza muscular y la expresión de la distrofina en músculo obtenido por biopsia. Finkel dice que el estudio terminó y que en las 48 semanas se presentó un complimiento del tratamiento sin efectos significativos de seguridad, pero sin diferencias significativas en la prueba de 6 minutos en grupos tratados con 40 y 80 mg/kg/día, comparado con placebo. Beytìaet (318), hace referencia al mismo estudio que cita Finkel pero la referencia es este mismo y describen una respuesta en 13% de los pacientes con mutaciones *no sense*.

En las guías consultadas no se encontró referencia a este medicamento ni una comparación realizada con ensayos clínicos con asignación aleatoria contra placebo o esteroides, que permitieran recomendar, con una alta calidad de la evidencia, el uso de ataluren.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Ningún estudio respondía completamente la pregunta planteada. Para el análisis final de la calidad de la evidencia no se encontró ningún estudio para analizar, pues solo están los datos reportados por Finkel (317), sin datos metodológicos que permitan aplicar el GRADE.

Efectos adversos
No se encontró reporte.
Balance entre beneficios y daños
No está claro si hay diferencia favorable o mayores efectos adversos al usar el ataluren en lugar de los esteroides.

Tratamiento con creatina

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con creatina comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

25. Recomendación	
No se sugiere el uso de creatina en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente, ni para reducir la disnea y la fatiga. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓? ⊕⊕◯◯

Introducción
La creatina es un compuesto importante en el organismo, en el músculo se relaciona con la transferencia de energía y juega un papel en la regulación del metabolismo proteico de este. Por esta acción se ha propuesto como tratamiento farmacológico para varias enfermedades neuromusculares para así reducir la acumulación de calcio celular y la apoptosis en el tejido muscular degenerado. No se han descrito efectos adversos diferentes a la rara posibilidad de reacciones idiosincráticas.

Fundamentación de la evidencia
Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia muscular de Duchenne y tratamiento con creatina, se identificaron 521 estudios mediante búsqueda sistemática y de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* De estos, 4 contestaron la pregunta pero solo de forma indirecta comparando la creatina con placebo, pero no se identificó ningún ensayo clínico que pudiera responder la pregunta

comparando creatina con esteroides. Los estudios de creatina contra placebo estaban incluidos en una revisión del grupo colaborativo Cochrane con metaanálisis. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Kley (319) en revisión Cochrane, recolectaron 3 ensayos clínicos en distrofia muscular Duchenne con un total de 121 participantes, 60 en el grupo creatina y 61 en el de placebo. Se calculó como estimador global del efecto de mejoría la fuerza muscular voluntaria, con una diferencia media de contracción máxima voluntaria, considerando el peso de los estudios de 9.2% (IC 95% 3.52 a 14.88) con heterogeneidad del 0%, para un modelo efectos fijos. Los tres estudios tenían duración entre 8 semanas a 6 meses, reclutaron pacientes entre los 2.8 y 12 años, la dosis de creatina fue de 5 gr, 3gr y 0.1mg/kg día. En uno de los estudios el placebo eran 500 mg de vitamina C y en otro maltodextrina, uno de los estudios no tenía clara la generación de la secuencia de asignación y no tenía ocultamiento de la intervención por la diferencia de sabor entre placebo y creatina, ni hubo claridad en el balanceo de pérdidas. Otro de los estudios no presentaba claridad en la posibilidad de un reporte selectivo de respuesta por los pacientes. Dos de los estudios midieron el porcentaje de cambio en los puntajes del Consejo de Investigación Médica que mide manualmente la fuerza muscular; con una heterogeneidad 53%, la diferencia de medias fue de 0.93 (IC 95% -0.39 a 2.26). No se midieron los desenlaces que proponía la pregunta de investigación de esta guía.

Bushby y col. (320) consideran que no se han establecido recomendaciones para el uso de creatina y mencionan un ensayo clínico que falló en mostrar beneficio. Recomiendan que si se toma creatina y el paciente tiene falla renal se deba descontinuar.

Escolar (321) reporta que la creatina fue bien tolerada, pero no hubo diferencias significativas entre los grupos de placebo y creatina. Concluye que no mejora la fuerza en el mismo grado que la prednisona o deflazacort, pero que el efecto modificador de la enfermedad a largo plazo se debe estudiar.

Banerjee (322) reporto una mejoría en la prueba manual del músculo, pero no en las escalas funcionales, y una mejoría subjetiva descrita por los padres en el grupo de creatina y concluyen que el estudio no aporta evidencia del beneficio de esta. En la espectroscopia del músculo observaron mayor mejoría que en los pacientes de menos edad, sugiriendo una relación con esta, pero esto no se tradujo en las escalas funcionales.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

Para el análisis final de la calidad de la evidencia no se usó la revisión sistemática de Kley (319), pues el desenlace que midió no se relacionaba con ninguno de los planteados en esta pregunta.

Efectos adversos

No se encontró reporte.

Balance entre beneficios y daños

No está claro si hay diferencia favorable o mayores efectos adversos al usar la creatina en lugar de los esteroides, pues las comparaciones encontradas fueron con placebo y no reportan efectos adversos, pero si sugieren vigilar la función renal.

Tratamiento con modafinilo distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con hipersomnia diurna, el tratamiento con modafinilo comparado con no darlo mejora la calidad de vida, disminuye la somnolencia diurna y no aumenta la hipertensión pulmonar, a dos meses?

26. Recomendación	
No se sugiere el uso del modafinilo en pacientes con distrofia miotónica para disminuir la somnolencia diurna o mejorar la calidad de vida. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓? ⊕◯◯◯

Introducción

Aproximadamente 50% de los pacientes con distrofia miotónica manifiestan excesiva somnolencia diurna que puede interferir con las actividades de la vida diaria y es atribuible a dos mecanismos potenciales: el primero, es la fragmentación del sueño que se relaciona con varios factores que incluyen la hipoventilación nocturna, la apnea/hipopnea de sueño central y periférica; la segunda y más importante aún, es la alteración de mecanismos centrales relacionados con la serotonina en el tallo cerebral que regulan la vigilia (323). El modafinilo es un medicamento que mejora el estado de alerta y cuyo mecanismo de acción es desconocido (similar a los simpaticomiméticos o estimulantes). La FDA aprueba su uso en la narcolepsia, la somnolencia residual de pacientes tratados para apnea del sueño y la secundaria al trabajo por turnos. El medicamento está aprobado por el INVIMA en Colombia desde 2006 para narcolepsia y la privación crónica de sueño, con las siguientes contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes, embarazo y lactancia, trastornos de personalidad, hipertrofia ventricular izquierda, arritmias, isquemia cardiaca, prolapso de válvula .mitral, hipertensión arterial, insuficiencia renal o hepática. De acuerdo al reporte de la FDA, de noviembre de 2013, unas 9.037 personas han reportado efectos adversos tomando modafinilo, de ellos, 42 (0.46%) reportaron hipertensión pulmonar (324).

Algunos clínicos que evalúan pacientes con este tipo de distrofia consideran que el modafinilo es útil para los pacientes y que tiene pocos efectos adversos. Para evaluar la somnolencia diurna de manera subjetiva se utilizan varias escalas, de las cuales la más conocida, pero de baja precisión, es la Escala de Epworth. La evaluación objetiva se realiza con el Test de Mantenimiento del Alerta y con el Test de Latencias Múltiple.

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia miotónica y tratamiento con modafinilo. Se identificaron 374 estudios mediante búsqueda sistemática y de expertos, de los cuales dos contestaron la pregunta y compararon el modafinilo con placebo. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Los ensayos clínicos encontrados estaban incluidos en el metaanálisis que se seleccionó y un estudio observacional muy reciente finalmente no fue incluido por los subjetivo de las medidas. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia
Annane y col. (324) en su metaanálisis sobre psicoestimulantes en distrofia miotónica, incluyeron cuatro ensayos clínicos, tres de ellos con diseños cruzados, con 101 pacientes. Los esquemas de tratamiento fueron muy variables: modafinil en dosis de 100mg/12 horas la primera semana luego 200mg am y 100mg pm; 300mg día por un mes; 100mg día 1-5, luego 200mg hasta el día 28; 200mg/día una semana luego 200 a 400mg según respuesta.

En la escala de Epworth la diferencia de medias fue de -2.26 (IC 95% -3.7 a -0.73), a favor del modafinil pero con una heterogeneidad alta I=84% y fue considerado de baja calidad de evidencia GRADE según los autores de la revisión Cochrane, al igual que la prueba de mantenimiento del alerta con una diferencia de medias 2.52 (IC 95% -2.32 a 7.37) con una heterogeneidad de 62%. No reportaron mediciones objetivas de la mejoría de la hipersomnia en la mayoría de los estudios, y el único que uso la prueba convencional de mantenimiento del alerta con registro electroencefalográfico no encontró evidencia de que el modafinil mejorara la somnolencia diurna. Solo uno de los estudios incluidos midió la calidad de vida y no encontró diferencia entre el grupo placebo y el de modafinil (324). La comparación modafinil placebo no mostro un beneficio significativo para el primero con pruebas objetivas de disminución de la hipersomnia diurna y la calidad de la evidencia es baja.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

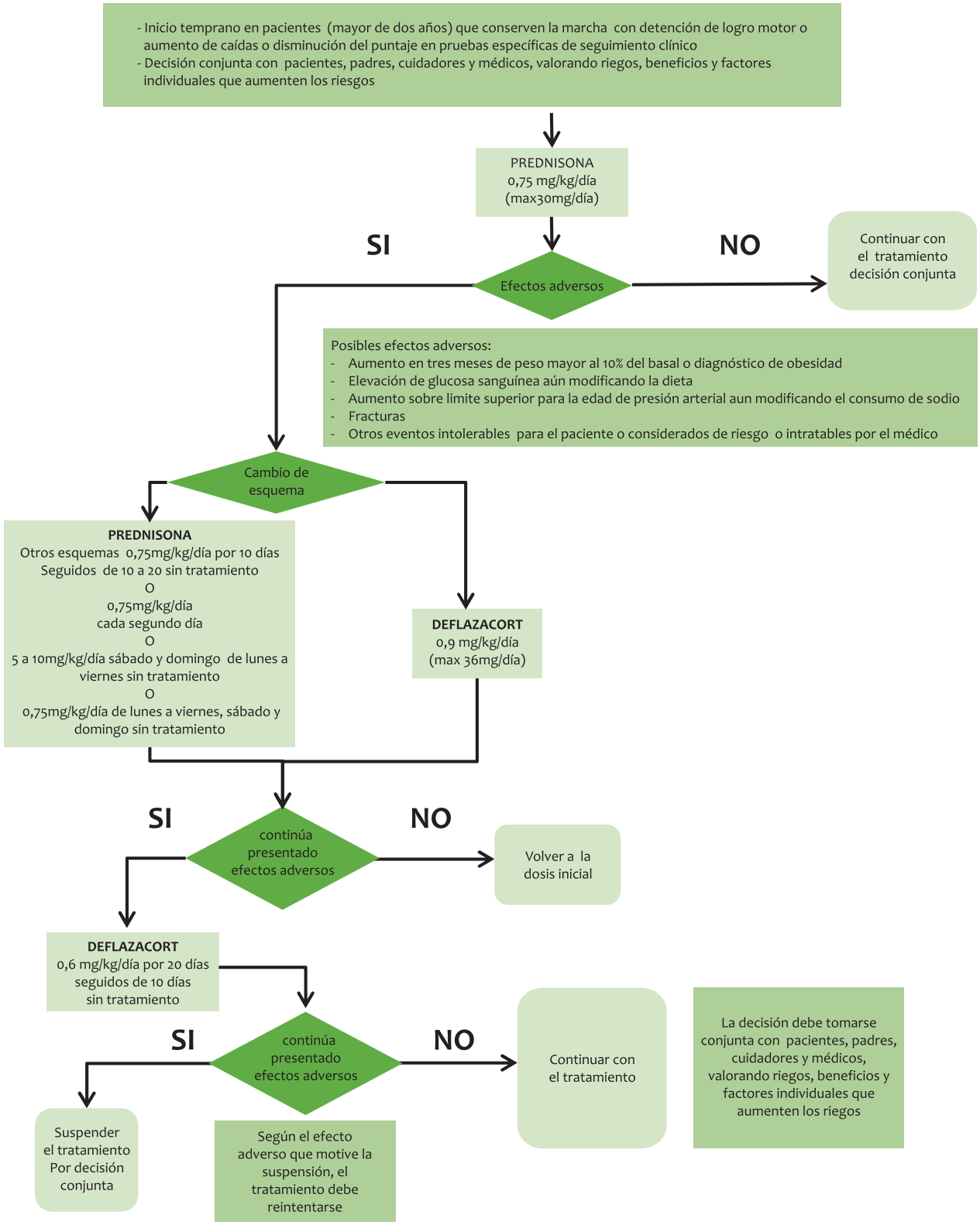
Calidad de la evidencia
Para el análisis final de la calidad de la evidencia se usó la revisión sistemática de Annane (324). *Ver Anexo 10. Tablas GRADE de evaluación de la calidad de los estudios.*

Efectos adversos
No se encontró reporte de hipertensión pulmonar. Annane (324) reportó como efectos adversos cefalea, anorexia, nausea, insomnio, ansiedad, boca seca, dispepsia, mareo, nerviosismo y taquicardia. Estos efectos llevaron a que dos de los 30 pacientes suspendieran el medicamento. En los otros tres estudios incluidos no se reportaron efectos adversos.

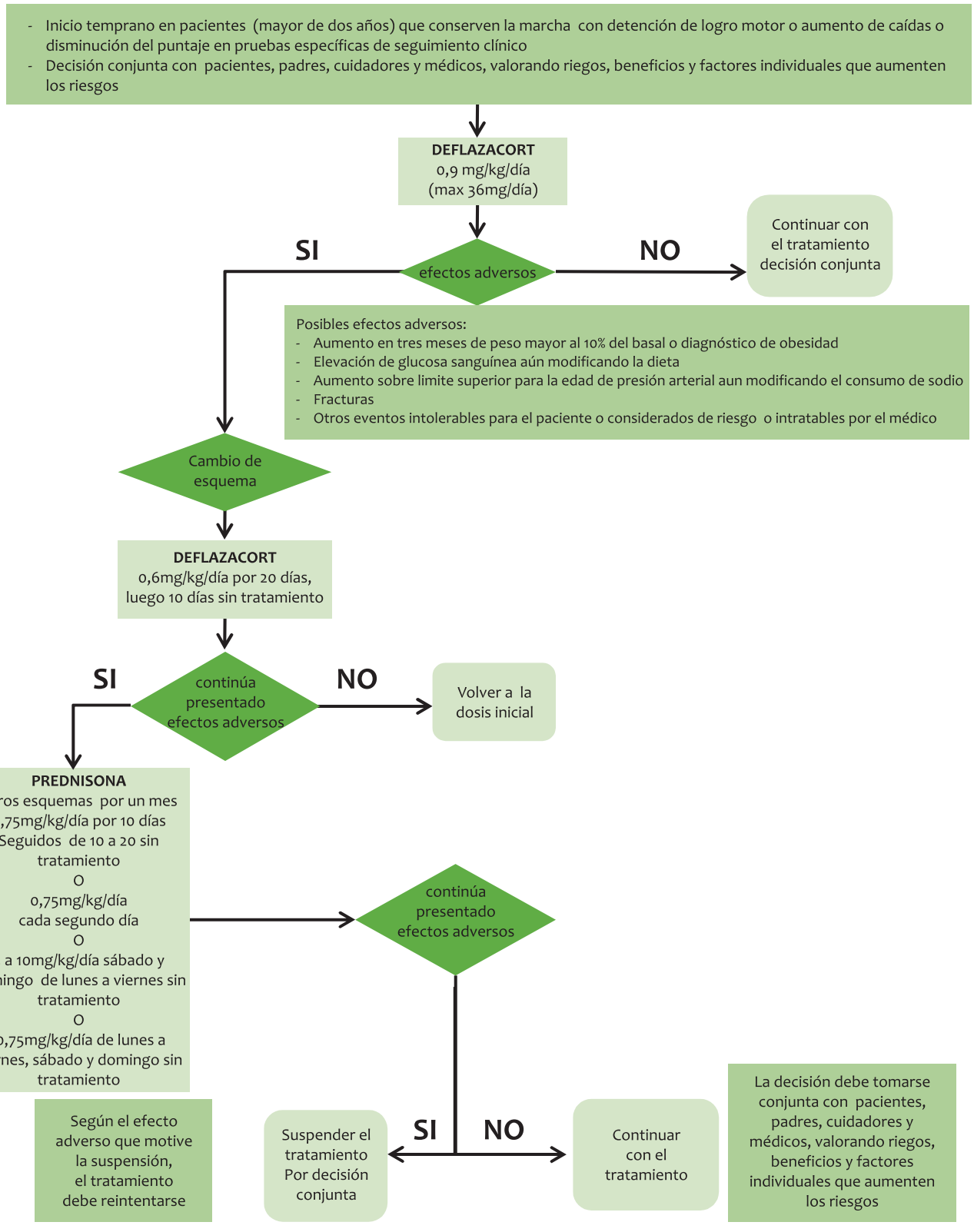
Hilton (323) reportó cefalea, insomnio y mareo; además, los siguientes efectos los reporto un paciente: Aumento del apetito y peso, pérdida de peso, dolor en cuello, nausea leve, pérdida del equilibrio, dolor en el pecho, úlceras en la boca que mejoraron al disminuir dosis y lesiones en la piel que al parecer el dermatólogo no consideró relacionadas. El 27% de los pacientes que no continuaron con el modafinilo reportó que fue por efectos adversos cominsomnio, cefalea, nausea, uno por problemas en la piel, uno desarrolló falla cardiaca y dos palpitaciones. En el grupo de los que habían suspendido el medicamento al menos un paciente reportó boca seca, alucinaciones, irritabilidad, ansiedad, comportamiento agresivo, preocupación por adicción, diarrea, reflujo gastroesofágico y problemas en la piel (323).

Balance entre beneficios y daños
No está claro si hay diferencia favorable objetiva o mayores efectos adversos pues los tiempos de seguimiento son cortos y sobre los efectos dañinos reportados no se aclaró la relación con el medicamento. Es importante recordar que el INVIMA no tiene el modafinilo autorizado.

Algoritmo No. 5
Tratamiento con esteroides en distrofia muscular de Duchenne. Prednisona.



Algoritmo No. 6
Tratamiento con esteroides en distrofia muscular de Duchenne. Deflazacort.



Dieta y suplementos

Dieta alta en proteínas

¿En pacientes con distrofia muscular, la dieta alta en proteínas comparada con no hacer cambios en la dieta, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

27. Recomendación	
Se sugiere mantener un consumo proteico apropiado según las condiciones clínicas particulares de los pacientes con distrofia muscular, previa evaluación nutricional. La recomendación de proteínas en términos porcentuales del total de requerimientos dieteticos es: de 1 a 3 años entre el 5-20%, de 4 a 18 años entre 10-30% y en adultos entre 10–35%. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕◯◯◯

Introducción

El retardo del crecimiento, la estatura baja, la pérdida de masa muscular y la ganancia de grasa son características presentes en los pacientes con DM, quienes se mueven entre la sobre nutrición y la desnutrición. En estos pacientes, los cambios en la composición corporal son únicos y requieren un tratamiento complejo, puesto que ello impacta su estado nutricional y los requerimientos energéticos (325). De hecho se menciona que el IMC no es una medida confiable para clasificar a aquellos pacientes con DMD que tienen obesidad (325).

En los pacientes con distrofia muscular es característica la pérdida progresiva de proteína en el músculo esquelético, se afirma que ésta es debida al desbalance entre la síntesis y la degradación proteica muscular. Parece ser que la reducción en la síntesis es el principal factor del balance proteico negativo en los pacientes (326), aunque en la investigación de Okada (327) en 310 pacientes con DMD y en 28 pacientes con distrofia de cinturas (328), indican que existe una disminución de la utilización proteica y un incremento en el catabolismo.

En la investigación de Motlagh (326), en 29 pacientes con distrofia miotónica tipo 1, ocho con distrofia de cinturas, ocho con facioescapulohumeral y tres con distrofia oculofaríngea; encontraron que 10% de los pacientes con DM1 y 5% de los que tenían otras distrofias, no cumplí**an** con el consumo proteico diario recomendado. En efecto los autores afirman que, si se acepta que la distrofia muscular incrementa los requerimientos proteicos, podría decirse que una proporción más alta no cumple los criterios nutricionales de referencia.

En el pasado los problemas nutricionales habían estado en un segundo plano, pero gracias a la mejoría en la esperanza de vida para las personas con este padecimiento, los problemas nutricionales se han vuelto cada día más importantes. Existe evidencia limitada de alta calidad para guiar el tratamiento nutricional

de los niños con DMD y la mayoría está basada en la opinión de expertos (325), siendo el número de investigaciones nutricionales en esta enfermedad, tan sólo entre 10 y 12 (329).

De acuerdo con *Dietary Reference Intakes* (DRIs) *Food and Nutrition Board, Institue of Medicine, National Academies*, se recomienda un consumo de 1g/Kg de peso, en términos porcentuales sería de: 1 a 3 años, 5 a 20%; 4 a 18 años de 10 a 30%; adultos de 10 a 35%.

La terapia con esteroides ha cambiado la historia natural de la enfermedad, pero también ha aumentado la posibilidad de ganancia de peso en unos pacientes susceptibles de obesidad. Por lo tanto es importante que se den recomendaciones nutricionales a los pacientes que consumen esteroides, además de intervenir otros aspectos que pueden conducir a la malnutrición (325). Aunque no se conocen con precisión los requerimientos de micronutrientes, algunos autores recomiendan los suplementos con vitamina D y calcio a los pacientes expuestos a esteroides (325). El otro suplemento del que se encuentran referencia en la literatura es la creatina monohidrato de la que existe todavía escasa evidencia de su utilidad para el mejoramiento de la fuerza muscular (325, 330). Los otros aminoácidos estudiados, taurina, glutamina, alanina y arginina, tienen incluso menos evidencia de su efectividad (329-331). Otras sustancias como leucina, extracto de té verde y rapamicina, están apenas en experimentación en animales (329). Las demás estrategias nutricionales como la modificación de la textura de los alimentos (325), las dietas hiperproteicas, la alimentación enteral y por gastrostomía, y la suplementación de selenio y otros micronutrientes también son discutidos en la literatura.

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 67 registros por búsqueda sistemática, se evaluaron 31 resúmenes y se seleccionaron 9 para revisión en texto completo: tres estudios transversales, 1 serie de casos, 2 revisiones narrativas y una sistemática, 1 ensayo clínico y un diseño de casos y controles. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Después de la revisión completa ningún artículo fue seleccionado para responder la pregunta planteada. Las Guías de práctica clínica identificadas, aunque algunas contemplaban recomendaciones nutricionales, ninguna abordó específicamente la composición proteica de la dieta. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

Sólo se obtuvo información indirecta que menciona la importancia de controlar el peso en los pacientes con distrofia y asegurar un consumo proteico apropiado dado que es una enfermedad que altera la síntesis e incrementa el catabolismo.

Balance entre beneficios y daños

No hay información acerca de beneficios o riesgo de la dieta hiperproteica en pacientes con DMD. Se menciona en la literatura la importancia de mantener un consumo proteico apropiado, según la edad y las condiciones clínicas de los pacientes.

Uso de suplementos alimenticios

¿En pacientes con distrofia muscular el uso de suplementos como ácidos grasos, omega 3, vitamina E o selenio comparado con no usar suplementos, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

Recomendación	
No se recomienda suplementar selenio, ácidos grasos, omega 3, ni vitamina E en pacientes con distrofia muscular para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente; reducir la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓↓ ⊕⊕○○

Introducción

El retardo del crecimiento, la estatura baja, la pérdida de masa muscular y la ganancia de grasa son características presentes en los pacientes con DMD, quienes se mueven en el espectro de la sobre nutrición y la desnutrición. En estos pacientes, los cambios en la composición corporal son únicos y requieren un tratamiento complejo, puesto que ello impacta su estado nutricional y los requerimientos energéticos (332). De hecho se menciona que el Índice de Masa Corporal (IMC) no es una medida confiable para clasificar a aquellos pacientes con DMD que tienen obesidad (332).

Es característica la pérdida progresiva de proteína en el músculo esquelético de los pacientes con distrofia muscular, se afirma que ésta es debida al desbalance entre la síntesis y degradación proteica muscular. Parece ser que la reducción en la síntesis es el principal factor del balance proteico negativo en los pacientes (333), aunque en la investigación de Okada en 310 pacientes con DMD y 28 pacientes con distrofia de cinturas, indican que existe una disminución de la utilización proteica y un incremento en el catabolismo (334-335).

En la investigación de Motlagh (333), en 29 pacientes con distrofia miotónica tipo 1, ocho con distrofia de cinturas, ocho con facioescapulohumeral y tres con distrofia oculofaríngea; encontraron que 10% de los pacientes con DM1 y 5% de los que tuvieron otras distrofias, no cumplen con el consumo proteico diario recomendado. En efecto, los autores afirman que si se acepta que la distrofia muscular incrementa los requerimientos proteicos, podría decirse que una proporción más alta no cumple los criterios nutricionales de referencia.

En el pasado los problemas nutricionales habían estado en un segundo plano, pero gracias a la mejoría en la esperanza de vida para las personas que padecen esta enfermedad, los problemas nutricionales se han vuelto cada día más importantes. Existe limitada evidencia de alta calidad para guiar el tratamiento nutricional de los niños con DMD, la mayoría de la evidencia está basada en la opinión de expertos (332), siendo el número de investigaciones nutricionales en esta enfermedad, tan sólo entre 10 y 12 (336).

La terapia con esteroides ha cambiado la historia natural de la enfermedad, pero también ha aumentado la posibilidad de ganancia de peso en unos pacientes susceptibles a la obesidad. Por lo tanto es importante que se den recomendaciones nutricionales a los pacientes que consumen esteroides, además de intervenir

otros aspectos que pueden conducir a la malnutrición (332). Aunque no se conocen con precisión los requerimientos de micronutrientes, algunos autores recomiendan los suplementos con vitamina D y calcio a los pacientes expuestos a esteroides (332). El otro suplemento del que se encuentran referencia en la literatura es la creatina monohidrato de la que existe todavía escasa evidencia de su utilidad para el mejoramiento de la fuerza muscular (332, 337); los otros aminoácidos estudiados, taurina, glutamina, alanina y arginina, tienen incluso menos evidencia de su efectividad 336-338). Otras sustancias como leucina, extracto de té verde y rapamicina, están apenas en experimentación en animales (336). Las demás estrategias nutricionales como la modificación de la textura de los alimentos (332), las dietas hiperproteicas, la alimentación enteral y por gastrostomía, y la suplementación de selenio y otros micronutrientes también son discutidos en la literatura.

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 79 registros por búsqueda sistemática, se evaluaron 20 resúmenes y se seleccionaron 9 para revisión en texto completo, los otros 11 se excluyeron porque no respondían la pregunta de investigación. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* De los 9 seleccionados en texto completo, 2 no tenían información que respondiera la pregunta, así que también se excluyeron. Entre los 7 estudios incluidos en el análisis, 2 publicaciones se referían al mismo estudio, así que se seleccionó el que contenía el mayor número de pacientes. En conclusión fueron 3 ensayos clínicos y 3 cohortes. En las guías identificadas no se presentaron recomendaciones en relación a la indicación o no de selenio, vitamina E o ácidos grasos Omega 3. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

En la investigación de Orndahl (339) se estudió el efecto combinado de selenio y vitamina E en pacientes con DM. Fue un ensayo clínico doble ciego controlado con 27 pacientes, 13 en el brazo de intervención y 14 en el control. A los pacientes del grupo de intervención les administraron dosis de selenio hasta 4mg y 600mg de vitamina E durante dos años. Los investigadores encontraron que la fuerza para apretar la mano y la velocidad máxima de marcha disminuyeron en ambos grupos, pero en el análisis por intención a tratar no hubo diferencias significativas entre ellos. Los autores finalizan la publicación manifestando que la evidencia sobre el efecto benéfico del selenio y la vitamina E no es concluyente.

Bäckman (340) trató con selenio y vitamina E a 15 pacientes con DM durante dos años. Se midió la fuerza y la funcionalidad de los pacientes a los 6, 12 y 24 meses después de iniciar el tratamiento. Aunque no encontraron mejoría en el rendimiento motor y sólo un mínimo efecto en la funcionalidad, los investigadores resaltan que hubo un incremento en el tiempo de relajación de la miotonía. Voirin (341) también evaluó los efectos del selenio y la vitamina E en pacientes con DMD, sin encontrar diferencias con los controles.

En el estudio de Jackson (342), se suplementó selenio sódico (1mg/día), lo que provocó un aumento en la glutatión peroxidasa (dependiente de selenio) en plasma y células rojas, pero no hubo cambio de la enzima en el músculo, ni tuvo efecto sobre la actividad de la enfermedad.

Fenichel (343) realizó un ensayo clínico doble ciego controlado de penicilamina y vitamina E contra placebo, en 106 pacientes con DMD durante 18 meses. Los investigadores concluyeron que no hubo efecto terapéutico en los pacientes tratados versus los controles.

Gamstorp (344) administró durante 1 año selenio (6microgramos/Kg por 6 meses y 20mcg por 6 meses) y vitamina E a un grupo de 20 pacientes con DMD. Ningún paciente tuvo efectos adversos, pero tampoco mostraron un incremento de la fuerza muscular.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

No se identificaron estudios que evaluaran los ácidos grasos Omega 3, sólo estudios para suplementos de selenio y vitamina E. Los estudios eran experimentales, 3 de ellos ensayos clínicos doble ciego controlados y todos fueron publicados entre 1986 y 1990, después de esa fecha no hay nuevas publicaciones que aborden la comparación, probablemente porque la evidencia fue consistente en el sentido de no mostrar efectividad.

Efectos adversos

Uno de los estudios reporta que no se presentaron efectos adversos con el consumo de selenio y vitamina E.

Balance entre beneficios y daños

Los estudios muestran que no hay efectividad en el sentido de incrementar de la fuerza y la modificación del curso de la enfermedad. Los demás desenlaces: mortalidad, calidad de vida, capacidad de caminar de forma independiente, progresión de la escoliosis, debilidad, disnea y la fatiga no fueron considerados en los estudios.

Tratamiento de osteoporosis

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntomas de debilidad, el uso de esteroide con suplemento de calcio, vitamina D y bifosfonato o el uso de esteroide con suplemento de calcio y vitamina D durante un año comparado con el tratamiento con esteroide sin suplementos, reduce la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, y no vertebrales y no aumenta los síntomas de intolerancia gástrica a dos y cinco años?

29. Recomendación	
Se sugiere optimizar la ingesta de calcio en la dieta así: entre 1-3 años 700 mg/día, 4-8 años 1000 mg/día, 9-18 años 1.300 mg/día. Dar los requerimientos de vitamina D así: 0-12 meses 400-1000 UI/día hasta 2.000UI/día; 1-8 años, 600-1000 UI/día hasta 4.000 UI/día; de 9 a 18 años, 600-1000 UI/día hasta 4.000 UI/día; en mayores de 19 años 1.500 -2000 UI/día hasta 10.000 UI/ día. Se sugiere la medición de 25OH vit D y ajustar la dosis de acuerdo con esta medición. Los niveles deben estar por encima de 30 ng/ml. Lo anterior para reducir la frecuencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales, estando atento a los efectos gastrointestinales y controlando la ingesta de sodio. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕◯
30. Recomendación	
No se sugiere usar bifosfonatos en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntoma de debilidad en tratamiento con esteroides para reducir la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales y no vertebrales. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓? ⊕◯◯◯

Introducción

Los esteroides tienen un valor terapéutico limitado, pero representan la mejor opción terapéutica disponible actualmente (345), pues disminuyen el riesgo de escoliosis y extienden la capacidad de caminar de forma independiente, pero aumentan el riesgo de fracturas vertebrales y de miembro inferior (346). El uso prolongado de esteroides en estos pacientes lleva a considerar la opción de suministrar calcio, vitamina D y bifosfonatos para inhibir la resorción ósea, como ocurre en adultos con otras enfermedades que deben usar esteroides de forma prolongada.

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia muscular de Duchenne, se identificaron 5 estudios mediante búsqueda sistemática, 50 por búsqueda manual y de expertos; al excluir los duplicados fueron 50 estudios, de los cuales se seleccionaron siete porque contestaron indirectamente la pregunta: dos retrospectivos, dos de intervención prospectiva, una revisión, un consenso y unas guías. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Los estudios que se excluyeron en su mayoría no respondían la pregunta, cuatro de ellos fueron realizados en animales y cuatro de ellos eran reportes de caso de uso de uno de los medicamentos propuestos en la pregunta. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

En la guía del CDC publicada en la revisa Lancet (347), consideran dentro del tratamiento nutricional, la ingesta de calcio y vitamina D como un aspecto a analizar, y recomiendan que cada paciente reciba suplemento diario de multivitaminas con vitamina D, habiendo solicitado previamente niveles de vitamina D, si se sospecha deficiencia. Advierten la necesidad de analizar los problemas de la salud ósea y hacer intervenciones conjuntas con especialistas en esta área y asesoría endocrina. Como posibles intervenciones en salud ósea consideran el tratamiento con vitamina D si se ha probado su deficiencia, y suplementarla en todos los niños si los niveles no se pueden mantener. Respecto al calcio, la ingesta y posibles suplementos se deben consultar con nutricionista. Respecto a los bifosfonatos menciona que están indicados por vía venosa en fractura vertebral y la vía oral como profilaxis o tratamiento es controversial.

Entre las recomendaciones para la salud ósea de los pacientes sean o no usuarios de esteroides están la exposición a la luz solar y el ejercicio (345).

Davidson y col. (348) en revisión de la literatura, concluyen que se debe asegurar la ingesta la vitamina D 1.000IU y calcio 750mg día, especialmente en los que reciben esteroides y aunque propone una dosis no hay consenso en esta. Además sugiere monitorear los niveles de 25 hidroxivitamina D.

Dietary Reference Intakes (DRIs) *Food and Nutrition Board, Institue of Medicine, National Academies*, recomienda una ingesta de calcio entre 1- 3 años de 700 mg/día; entre 4-8 años de 1000 mg /día; entre 9-18 años de 1300 mg/día (349).

Los requerimientos de Vitamina D de la Asociación Americana de Endocrinología Médica son:0-12 meses 400-1000 UI/día hasta 2.000 UI/día; 1-8 años, 600-1000 UI/día hasta 4.000 UI/día; de 9 a 18 años, 600-1000 UI/día hasta 4.000 UI/día; en mayores de 19 años 1.500-2000 UI/día hasta 10.000 UI/ día. Se sugiere

la medición de 25OH vit D y ajustar la dosis de acuerdo con esta medición. Los niveles deben estar por encima de 30 ng/ml (350).

Un estudio prospectivo (351) en 33 niños con DMD, que consultaron a un centro de referencia en Italia, en tratamiento con esteroides, con calciferol 0.8mcg/kg/día dado en la mañana, y ajuste del calcio de la dieta al menos a 1 gramo día, para reducir la resorción ósea, corregir la deficiencia de vitamina D e incrementar la masa ósea. Los pacientes fueron seguidos por 3 años, a intervalos regulares de 12, 24 y 36 meses luego del ingreso al estudio, en cada seguimiento se hacía una evaluación clínica, de la dieta, estado neurológico, densidad mineral ósea, medición de calcio sérico y urinario, hormona paratiroidea, vitamina D y otros indicadores de recambio óseo. El tratamiento fue durante los dos últimos años y se encontró que al primer año de observación todos los pacientes presentaron reducción de la densidad mineral ósea, se midieron dos péptidos que fueron normales pero la osteocalcina y el nivel de hormona paratiroidea estaba en el límite superior de la normalidad y la vitamina D3 más baja de lo normal. La edad de los pacientes al inicio fue de 8.4±2.6 años y el tratamiento fue con prednisona 1.25 mg/kg cada 2 días. El cálculo de la ingesta de calcio fue de 650±132mg/día al inicio, de 710±129 mg/día a los 12 meses, de 1.186±233 mg/día a los 24 meses y de 1.236±215 mg/día a los 36. Luego del tratamiento 65% de los pacientes aumentaron la densidad mineral ósea y en 78.8% se normalizaron los parámetros sanguíneos de metabolismo óseo; durante el año de observación se fracturaron cuatro pacientes y en los dos años de tratamiento dos, todas las fracturas fueron apendiculares y no se encontraron fracturas vertebrales con los rayos X. Los autores sugieren este tratamiento como de primera línea. Los efectos adversos fueron gastrointestinales y resolvieron espontáneamente, un solo niño presentó un episodio de calciuria en el primer año de tratamiento y 20 tenían niveles bajos de vitamina D al inicio del estudio. Sin embargo, variables como la edad, estado funcional, estatura, índice de grasa, dosis de esteroides de los niños no fueron controladas con alguna estrategia en el diseño o análisis; por tanto, el efecto del calcio y vitamina D en las fracturas podría relacionarse más con estas otras variables que con el tratamiento. Se limita un poco la aplicabilidad pues no se incluyeron pacientes con dificultades técnicas para realizarles la densitometría ósea con el equipo DEXA.

Hawker y col. (352) estudiaron el tratamiento con alendronato para la reducción de la masa ósea en niños con DMD tratados con deflazacort, fue un ensayo antes y después según los autores. De los 42 niños elegibles, 23 tenían puntajes Z menores de -1.00, de estos 16 se consideraron para la medición final, todos tomaban deflazacort y uno de ellos también esteroide inhalado por asma. Todos tomaban calcio y vitamina D desde el inicio y dos habían tenido fracturas previas por trauma, solo uno no caminaba. Se les suministró 0.08mg/kg día de alendronato oral (aproximadamente 2.5 a 5 mg/día) con 750mg de calcio y 1.000 IU de vitamina D cada día. En el primer año de seguimiento dos niños cambiaron de 2.5 a 5 mg la dosis de alendronato. La media de la dosis total de esteroides de los pacientes disminuyó durante el estudio. La densidad ósea medida con los puntajes Z al inicio fue de -0.8 para todo el cuerpo y de -1.94 para L1 a L4, a los dos años esto no cambió para todo el grupo, aunque si hubo cambios en individuos y esto ocurrió en los más jóvenes, encontrando una asociación entre la densidad ósea mayor al final del estudio y ser más joven. Se midió el peso, la talla, la actividad física, el Tanner, la ingesta de calcio, cirugía previa, historia de fracturas, con cuestionarios estandarizados y efectos adversos, en seguimiento clínico regular y en visitas formales cada 6 meses con la entrevista estandarizada. Los efectos adversos fueron muy leves, disminuyeron con el tiempo y consistieron en quejas gastrointestinales experimentadas por 8 de los 16 niños, uno se quejó de cefalea y no fue adherente al alendronato. No se consideraron todos los desenlaces centrados en el

paciente que propone la pregunta, reportan que no se presentaron fracturas sintomáticas, pero no se hizo búsqueda activa de ellas y es posible que la disminución de la media de dosis de esteroides se relacione con el desenlace.

Un estudio observacional retrospectivo (353) realizado en Canadá para medir el impacto del bifosfonato intravenoso para el tratamiento de las fracturas vertebrales dolorosas en 7 niños con DMD, con una edad media de 11.6 años (rango 8.5 a 14.3), tratados con pamidronato (9mg/kg/año) y ácido zolendrónico (0.1mg/kg/año). Se midieron en suero marcadores de resorción ósea y niveles de vitamina D y para el desenlace de fractura se especificó bien el método de morfometría vertebral en seis puntos, así como la forma de tomar las biopsias. En los 7 niños se evidenciaron 27 fracturas vertebrales, que se presentaron a los 2.1 años de la terapia con esteroides (0.2 a 5.4 años), detectadas en cuatro de los niños en la revisión anual y en tres por dolor. Luego de dos años de uso de bifosfonatos en 17 fracturas habían aumentado las áreas afectadas por la reducción de altura, en 10 se estabilizaron, ninguna mostró una disminución en la altura vertebral. El dolor se resolvió en 3 niños y mejoró en 4. La mediana de cambio del puntaje Z fue 0.5 desviaciones estándar (-0.3 a 1.7 de rango intercuartílico). Dos niños desarrollaron tres fracturas en cuerpos vertebrales normales durante el período de observación y uno se fracturó la tibia luego de un trauma leve y estando en terapia con bifosfonatos. Uno de los niños desarrolló falla cardíaca relacionada con una gran disminución del puntaje Z. Hubo una reducción en la formación del hueso trabecular pero no osteomalacia definido por biopsia. Con la primera dosis se presentó fiebre y malestar en 4 niños, hipocalcemia en 2 que requirió suplemento, vomito en uno que cedió con ondansetron, pero no hubo efectos adversos en las inyecciones subsecuentes. Los autores consideran que los bifosfonatos intravenosos se asocian a mejoría del dolor y la altura de vertebras fracturadas pero no previenen completamente las lesiones nuevas. En el grupo de pacientes hubo personas con diferente afectación funcional: cuatro en silla de ruedas tiempo completo y dos parte del tiempo, pues esto puede relacionarse con las fractura. Tampoco es claro si las dosis de esteroides pueden afectar la densidad ósea o al ser distintas en los niños explicar esta diferencia que se está adjudicando a los bifosfonatos. No es clara la cointervención de dieta con suplemento de calcio y vitamina D y ejercicio, si fue igual o no en todos, pues nuevamente esto podría explicar los hallazgos en lugar del uso del bifosfonato.

En una cohorte retrospectiva (354) de 39 pacientes con DMD, con diagnóstico por historia clínica, pruebas genéticas y curso clínico típico; usuarios de prednisona o de deflazacort, no fue posible recolectar el dato de suplemento de calcio y vitamina D de las historias por cambio en la forma de consignar la información. La media de seguimiento fue de 15.1 años (7.9 a 30 años). Al final del estudio 35 pacientes (90%) estaban en silla de ruedas; 23 pacientes fueron tratados con glucocorticoides y alendronato, 6 con alendronato solo, 6 con esteroide solo y 4 sin esteroide ni alendronato. El promedio de tratamiento con esteroides fue de 8.4 años. Los pacientes habían recibido alendronato entre 35 y 70 mg semanales, todos tenían una densitometría basal, tomada a los 12 años en promedio. La información fue recolectada por un investigador y revisada por otro. Se observó que los puntajes Z de las vértebras tendían a caer y los de la cadera a aumentar con el alendronato, pero la diferencia no tenía significado estadístico. Los autores recomiendan la necesidad de que la prueba para definir baja densidad ósea se haga lo más temprano posible.

Gordon y col. (355) estudiaron el efecto del uso de los bifosfonatos en la supervivencia, en un grupo de 44 pacientes nacidos entre 1963 y 2006, que tuvieran al menos 1 año de uso de esteroides. De estos 5 estaban

con prednisona sola, 26 con deflazacort y 13 cambiaron de prednisona a deflazacort durante el seguimiento, 93% de los pacientes permanecieron en el tratamiento realizado en un mismo centro en Canadá, lo que supone una posibilidad de cuidado similar para quienes recibieron bifosfonatos y quiénes no. Se contaba con datos en la historia desde el nacimiento hasta que el paciente fallecía, o se perdía o finalizaba el estudio que fue retrospectivo. Los 16 pacientes usuarios de bifosfonatos tenían una edad media de 12.5 años, y esta adición ocurrió con una mediana de 9.5 años luego del diagnóstico. Los bifosfonatos eran pamidronato en 11, pamidronato que cambio a alendronato en uno y clodronato uno; 6 pacientes dejaron el tratamiento luego de una media de 6 años (rango 0.5 a 10), y los que lo continuaron tuvieron una media de 8 años con este (rango 2 a 12) . Al final del seguimiento 75% de los pacientes eran usuarios de silla de ruedas, todos los mayores de 17 años estaban en este grupo y uno tenía ventilación mecánica. Al analizar en el año 2009 observaron que 13 (30%) habían muerto a los 16 años (entre los 14 a 27 años), con muerte más temprana en el grupo sin bifosfonatos, la diferencia de la curvas de supervivencia con el *log Rank* p=0.005; 60% del grupo de bifosfonatos estaba vivo a los 24 años y el 60% del grupo sin bifosfonatos a los 16 años, el 100% del grupo sin bifosfonatos murió a los 22 años. Al comparar el efecto del tiempo de uso de bifosfonatos, la supervivencia fue mayor para los pacientes que los usaron más de 6.5 años y menor para los usaron menos de este tiempo, prueba *log Rank* p=0.007 (353). La pérdida fue de dos pacientes que cambiaron de residencia. No encontraron diferencia en la edad de inicio de esteroides en el grupo con y sin bifosfonatos, tampoco en la supervivencia en el grupo que fue o no sometido a cirugía espinal, y no hubo diferencia analizando los datos excluyendo el paciente que fue a ventilación mecánica. Si bien fueron tratados en el mismo centro, no es claro si el cuidado en casa y la fisioterapia de quienes recibieron bifosfonatos y quienes no fuera igual, pues como fue retrospectivo, es difícil asegurar que la única diferencia entre los grupos eran estos medicamentos. Los autores tratan de explicar desde lo teórico que el mecanismo de los bifosfonatos disminuye el calcio extracelular incrementando así la viabilidad muscular, pero el tipo de diseño retrospectivo hace que puedan interferir variables en esta relación bifosfonato supervivencia.

Quinlivan y cols. (356), describen el uso de la densitometría basal y cada 1 a 2 años, advirtiendo de que no hay una clara relación entre el puntaje Z y la ocurrencia de fractura. Recomiendan tener una alimentación con consumo óptimo de calcio y vitamina D, así como exposición a luz solar que es fuente de vitamina D. Solo se deben dar suplementos si los niveles de calcio y vitamina D son bajos, por esto se deben medir antes de iniciar el tratamiento con esteroides y no prescribirlos sin déficit comprobado, a menos que la ingesta adecuada en la dieta no sea posible. No consideran que esté claro el uso de bifosfonatos como profilaxis y aún no está clara la dosis del tratamiento oral, pero se tiene información de la administración intravenosa. En la revisión realizada para responder las preguntas del tratamiento con esteroides se observó que el uso de calcio como carbonato y vitamina D se reporta usualmente acompañando al uso de esteroides, sin medir densidad ósea o presentar fracturas, como el ensayo clínico de Escolar (357) y la experiencia canadiense de McAdam (358). En este estudio canadiense, algunos de los participantes en la cohorte fueron tratados con bifosfonatos según la densidad mineral ósea (358). La dosis usada de calcio elemental fue 250mg tres veces día y vitamina D 400UI día (358-359). En el estudio observacional de Schram (360) la dosis de calcio elemental fue de 750mg día y la de vitamina D 1.000IU; pero esta variaba hasta 2.000IU día si la medición basal de vitamina D estaba baja, esto mismo ocurrió en la cohorte de Mayo (361).

En la cohorte de Biggar (362) los pacientes con osteoporosis recibieron vitamina D 880 a 1.000UI y calcio 750 a 1000mg además de fisioterapia, paralelamente al tratamiento con esteroides. En el estudio en Reino

Unido se usaban programas de fisioterapia y estrategias diferentes a las farmacológicas para la salud ósea (363).

El peso, la talla, el estado de desarrollo de la pubertad, la movilidad, las fracturas, la ingesta de calcio, la dosis de esteroides y los niveles séricos de vitamina D, se deben tener en cuenta en los pacientes con DMD para el uso de suplementos de calcio y vitamina D (365).

En otras enfermedades como la artritis, en la cual los pacientes son usuarios crónicos de esteroides, no se recomienda la prevención primaria de osteoporosis en ellos, porque desarrollar osteoporosis se asocia con impacto de enfermedad, grado de inflamación, nivel de actividad física y estado nutricional, no solo con los esteroides. El uso de calcio y vitamina D en otras enfermedades reumatológicas en niños usuarios crónicos de los esteroides es controversial. Sin embargo, se considera una ingesta de calcio en la dieta de 1.200 a 1.500mg/día como adecuada y se promueve hacerlo en estos pacientes. La frecuencia en el Reino Unido de niños entre 11 y 14 años con déficit de vitamina D es de 11%, por eso consideran su búsqueda. Además, se debe tener claro que la suplementación tiene su efecto máximo los primeros meses y lo pierde al descontinuarlo y que el ajuste de la ingesta en la dieta es benéfico en adultos sanos para disminuir la incidencia de fractura (356).

Philippe sostiene que los bifosfonatos solo han sido evaluados en niños con DMD (19), que no hay estudios en adultos y por ello su uso en estos se hace considerando los efectos en pacientes con enfermedades diferentes de la DMD.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
La información se obtuvo especialmente de revisiones, consensos y, de forma indirecta, al considerar lo que se hace en pacientes usuarios crónicos de esteroides con otras enfermedades. En seis estudios observacionales y un ensayo clínico revisados para la pregunta de esteroides se menciona el uso de calcio, vitamina D y bifosfonatos, pero estos estudios para evaluar estas intervenciones aplicaron cointervenciones a todos los pacientes en el ensayo clínico y en uno observacional, y en los otros cinco estudios solo a los pacientes que se les confirmó déficit u osteoporosis; por esto la recomendación es débil.

Se revisaron dos estudios retrospectivos sobre bifosfonatos, uno con la densidad ósea como desenlace y otro la mortalidad; en el caso del estudio que tenia la mortalidad como desenlace se trató de identificar que no fuera efecto del momento del inicio de esteroides, de la ventilación mecánica o de la cirugía espinal, pero hay otras variables que pueden hacer diferentes el grupo de personas que usaron bifosfonato de los que no lo hicieron, como las enfermedades que pueden contraindicar el uso de bifosfonatos o el mayor cuidado en los pacientes que recibieron bifosfonatos que explique la mejoría en la supervivencia. La prueba estadística que se usó para comparar la curva de supervivencia según el tiempo que habían recibido bifosfonatos debe ser una que se pueda realizar cuando las curvas de supervivencia se cruzan, pudiendo afectarse esta medición y restarle peso a la idea del efecto de los bifosfonatos en la sobrevida.

Se encontró además un estudio retrospectivo observando el efecto de intervención con pamidronato a 7 niños con fracturas vertebrales, limitado por el número y por no tener grupo para comparar el efecto, con el control del dolor como desenlace. Otro estudio prospectivo del efecto del alendronato comparando con el efecto en los mismos pacientes antes de haber dado el medicamento, observando mejor densidad ósea en los pacientes más jóvenes, sin diferencias en las fracturas, pero durante este estudio los pacientes presentaron una disminución de la media de la dosis de esteroides, que dificulta el definir si la mejoría de la densidad ósea fue por esto o por el alendronato.

Sobre el consumo de calcio y vitamina se encontró un estudio de intervención sin asignación aleatoria, con dificultades por el no control de otras variables diferentes del tratamiento que pueden afectar el desenlace que se está observando.

No se seleccionaron artículos para el análisis final de la calidad de la evidencia con la estrategia GRADE, por la diferencia de la medición de los desenlaces.

Efectos adversos

Es difícil evaluar los efectos adversos del uso de calcio y vitamina D respecto al tracto gastrointestinal, pues se suministraban otros medicamentos a modo de profilaxis; por ejemplo, la ranitidina en el ensayo clínico (356).

Los suplementos de calcio y vitamina D pueden causar hipercalcemia o nefrocalcinosis, en niños con dificultades físicas. Otros efectos son del tracto digestivo superior, hipoplasia dental o retardo en erupción dentaria (355).

Con los bifosfonatos se ha descrito hipocalcemia, reacciones de fase aguda por el uso intravenoso que ceden con tratamiento con antiinflamatorios no esteroides. En la presentación venosa se ha descrito la hipocalcemia y con el uso a largo plazo síntomas gastrointestinales, exacerbación del déficit de vitamina D, alteración de las metáfisis con bandas escleróticas que retardan la mineralización de sitios de osteotomía y se desconoce la teratogenicidad. Hay un reporte de osteopetrosis inducida por uso excesivo intravenoso de pamidronato. No hay datos claros del de uso oral (355). Se hizo vigilancia de osteonecrosis de la mandíbula pero no se presentó (354) y además se reporta una queja de cefalea con alendronato (352).

Balance entre beneficios y daños

Los beneficios del uso de calcio y vitamina D son indirectos y variables entre los estudios, solo está claro que es benéfico cuando hay deficiencia de estos. Los riesgos fueron infrecuentes pero en los estudios los suplementos se suministraron como cointervenciones y además en dos estudios había medicamentos que aminoraron estos efectos, pero se puede presentar nefrocalcinosis, hipercalcemia, hipoplasia dentaria.

Los beneficios del uso del bifosfonatos son variables en reducción de fracturas. Parece haberse encontrado asociación con mejoría de la supervivencia -pero en un estudio retrospectivo sin control adecuado de variables que pueden interferir en este efecto- y mejoría del dolor y la densidad ósea, pero no se tienen claro los efectos en niños de la forma oral, hay reporte de efectos gastrointestinales, hipocalcemia, aumento del déficit de vitamina D, osteopetrosis, osteonecrosis y teratogenicidad no clara.

Tratamiento con células madre

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con células madre comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente y no aumenta la frecuencia de infección local y sepsis a un año?

31. Recomendación	
No se recomienda el tratamiento con células madre en pacientes con distrofia muscular de Duchenne para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente y no aumentar la frecuencia de infección local y sepsis a un año. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓↓ ⊕⊕◯◯

Introducción

En la distrofia muscular de Duchenne los pacientes presentan una atrofia muscular progresiva y un agotamiento de la capacidad de regeneración muscular, que crónicamente lleva a fibrosis, mayor debilidad y atrofia. La evidencia de que las células madre son capaces de participar en la regeneración del órgano donde residen, les permite ser consideradas como tratamiento en diferentes enfermedades, como la distrofia muscular de Duchenne (DMD). La reparación del musculo esquelético es mediada por precursores miogénicos mononucleares, que luego del daño dan origen a células satélite entre el sarcolema y la membrana basal muscular, diferenciándose a mioblastos que reemplazaran las fibras dañadas. Esta diferenciación se da si están presentes los factores reguladores miogénicos (MyoD, Myf5, MRF4, miogenina) y la caracterización de la línea celular muscular se da por acción de otras células como las madre derivadas del músculo, los mesoangioblastos, los progenitores musculares CD133+, las células madre mesenquimales y las intersticiales. Se ha descrito durante la miogénesis migración de mioblastos de tejidos adyacentes (366).

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la DMD y tratamiento con células madre, se identificaron 186 estudios mediante búsqueda sistemática y de expertos. Nueve estudios contestaron la pregunta parcialmente pues no consideraban todos los desenlaces de la pregunta: un reporte de caso y ocho ensayos clínicos fase I y II. No se encontraron revisiones sistemáticas ni metaanálisis, pero si revisiones narrativas y se tomó información de siete de estas pero no para la decisión. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Los estudios que no se seleccionaron hacían referencia a las bases moleculares del uso de células madre, 6 fueron en vitro, 6 en animales y 99 en células de ratón o en ratones. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Meregalli y col. (366) mencionan el uso varios tipos de células madres adultas, uno de las células satélite pero el crecimiento de estas in vitro era menor que in vivo, reportan tres ensayos clínicos fase I, de trasplante de mioblastos siendo ineficientes con baja expresión de distrofina (<1%) y sin mejoría clínica en los niños (367-371). Por ello plantean el uso de células madre derivadas del músculo que se regeneran y diferencian en diversos tipos de células mesodérmicas como células adiposas u osteogénicas según la señalización molecular. Los estudios in vitro son prometedores por el crecimiento que se logra inoculándolas vía

sangre arterial en los modelos animales. Los mesoangioblastos son progenitores de tejido mesodérmico multipotencial y algunos miogénicos están asociados con paredes microvasculares; estas células fueron transducidas con vector lentiviral que expresa microdistrofina y se inyectó en modelos animales de DMD, logrando disminuir el fenotipo a los 8 meses siguientes del trasplante y reportan un ensayo fase I/II registrado. Las células CD133 derivadas de musculo y sangre se han identificado restaurando la expresión de distrofina y regenerando la reserva de células satélite en modelos animales; se reporta un ensayo fase I que fue seguro y las células migraron a través de los vasos, promovieron un incremento de capilares para las fibras musculares, reclutaron nuevas células progenitoras circulantes para repoblar de células satélite, pero se debe mejorar esta multiplicación pues algunas nunca se diferenciaron. Finalmente las células madre mesenquimales aisladas de medula ósea adulta y cordón umbilical, están presente en diversos tejidos, se diferencian en tejido óseo, cartilaginoso y adiposo, también en células ectodérmicas como neuronas, mesodérmicas como miocitos y endotelio, o endodérmicas como hepáticas entre otras; pueden migrar al tejido muscular dañado y controlar una serie de citoquinas, siendo esto una de sus ventajas al poder controlar hipotéticamente la inflación que causa el daño crónico en la distrofia; se han realizado estudios en modelos animales con disminución del fenotipo distrófico y restaurando la expresión de distrofina (366).

Para Ichim (372) las células madre mesenquimales por su capacidad de controlar la inflamación son las mejores candidatas para establecer un escenario práctico para el tratamiento de la DMD. Para Tedesco y colaboradores (373) las células satélite y otras precursoras miogénicas como las mesenquimales o los fibroblastos de piel podrían permitir la diferenciación a miocitos y ser usadas en trasplante para promover la regeneración del músculo, basado en la repoblación de este. Una nueva fuente de células madre pluripotenciales son las embrionarias, cuyo uso se propone como fuente de precursoras de células miogénicas, pero hay una mejor respuesta con células madre pluripotenciales inducidas, lo cual que ha sido demostrado in vivo en modelos animales e in vitro, siendo un inicio del estudio de esta terapia en pacientes con DMD (373-374).

Tedesco (373) reportó que en ensayos clínicos solo se han usado células satélite y CD 133+, y que en 1990 fue el primer trasplante en un niño de 9 años afectado por DMD. Los ensayos clínicos subsiguientes no han mostrado efectos adversos, algunos pacientes muestran producción de distrofina nueva, sin beneficio clínico; consideran que puede ser por la inyección localizada, la reacción inmune y la muerte de la mayoría de las células satélite luego de las 72 horas de implantadas, pues hay dificultad en obtener un método que permita liberar los mioblastos sistémicamente en la circulación. Consideran que los principales problemas de las células satélites es la pérdida en el cultivo de algunas cualidades y la inhabilidad de cruzar los vasos. Reportan además de los ensayos clínicos en pacientes con DMD, uno en pacientes con distrofia tipo Becker y otro en 9 pacientes con DMD que solo evaluó como desenlace la expresión de la distrofina.

Es una terapia promisoria pero hay dificultades en lograr la supervivencia y migración de las células al tejido afectado, algunas migran como los mesoangioblastos y las derivadas de CD 133+, pero no es igual para todas las células. Acorde con los resultados obtenidos en animales las células satélites fueron usadas sin obtener resultados. Mencionan el caso de un paciente de 26 años con DMD, se inmunosuprimió con tacrolimus, las células precursoras musculares fueron implantadas en el bíceps braquial y luego de 18 meses 34.5% de las miofibras expresaron distrofina, pero el método usado está limitado a zonas en que se pueda llegar desde superficie corporal. La inyección intramuscular de mioblastos y otras células como las CD133+ parecen ser

segura, pero para los autores la inyección intraarterial de algunas células madre del paciente transducidas podría ser más efectiva, pero se debe tener más control de la migración y proliferación de estas (366).

Para el tratamiento de la DMD se han considerado dos opciones para lograr la producción de Distrofina funcional reemplazar la célula o repararla, o combinar los dos modelos; para la propuesta de remplazar se ha considerado hacer trasplante de células madre que tengan mecanismos mejorados de replicación y transporte del material genético que codifica la Distrofina, así como una mejor y segura transcripción de distrofina. También hay estudios con terapias mediadas por oligonucleotidos que ocasionan un salto en los exones durante el corte y empalme evitando la transcripción de una distrofina truncada, pero aun no hay reporte completo de ensayos clínicos y los estudios fase I/II muestran que es seguro. Otro método que se ha propuesto es administrar moléculas que introducen un cambio conformacional en el RNA mensajero para sustituir la mutación del codón de pare, con buena respuesta en estudios en animales, pero no en ensayos clínicos. Otra forma que está en fase preclínica es la terapia génica que con endonucleasas que reparan la copia del ADN dañado restauran la expresión de distrofina. El reemplazo de genes puede ser por terapia génica mediada por un vector que introduce un gen reparado para que reemplace el defectuoso; a diferencia de los otros tipos de tratamiento mencionados, este no dependería de la mutación. Se han usado adenovirus y lentivirus como vector para inocular genes en la fibra muscular, con los riesgos de mutagénesis en la inserción y de respuesta inmune a la cápside viral; o el uso de plasmidos, cromosomas artificiales humanos, transposones, con dificultades en obtener respuestas in vivo. En terapia celular se han usado células satélites y mioblastos, otros progenitores como la CD133+, mesoangioblastos, están pendientes de estudios fase II. También se han explorado progenitores miogénicos de fuentes no convencionales como mesénquima o células madre hematopoyéticas, otra fuente son las células madre provenientes de embriones pero hay un conflicto ético alrededor de su uso (375).

Miller y col. (376) realizaron un ensayo clínico doble ciego de inyección de mioblastos del hermano o padre vs placebo, en 10 niños con DMD con seguimiento durante 6 meses. Fue un estudio tipo 1 por la finalidad para observar seguridad y factibilidad. Los niños tenían entre 6 y 10 años (media 7.8), dos estaban en silla de ruedas, se comprobó el déficit de distrofina por inmunofluorescencia o inmunoblot de tejido de biopsia muscular, tenían compatibilidad de antígenos leucocitarios humanos (HLA) del 50% 6 pacientes y total cuatro. Los donantes en casi todos los casos fue el padre biológico, pero en dos casos fue un hermano hombre del niño. Se les administró ciclosporina A oral 5mg/kg/día, 2 semanas antes de la inyección de células madre o placebo; se les realizaron exámenes para definir la presencia de infecciones por citomegalovirus (CMV), VIH, Hepatitis B, Hepatitis C, virus linfotrópico humano de células B y sífilis. Se monitorizó también creatinina y urea, niveles de ciclosporina cada 2 semanas por 6 semanas. Se ajustó la dosis de ciclosporina para quienes duplicaron la creatinina, o era mayor a 0.7mg/dl o si la presión sistólica era más de 15mmHg o la diastólica más de 10mmHg. Se controló la aparición de elevación de la presión arterial y se preguntó por cefalea, síntomas gastrointestinales, infección, hirsutismo, fatiga, calambres, edema, parestesia y temblor. La medición de la fuerza se hizo en el tibial anterior, el mismo músculo que sería inyectado con las células trasplantadas, manteniendo unas condiciones iguales para ambos lados y todos los pacientes, midieron la contracción isométrica por 3 segundos, se midió la fuerza tetánica y la tensión de encendido. Antes de la implantación las medidas eran bimensuales, luego de esta fueron mensuales. El protocolo del trasplante es explicito, aproximadamente 80 a 100 millones de mioblastos se inyectaron, el placebo era solución salina y albumina humana al 0.5% en igual distribución en la otra extremidad. Se midió 1 y 6 meses luego de

la implantación la presencia de distrofina en ellas, quien hizo esta lectura desconocía si el músculo había recibido las células o el placebo y el resultado de los pruebas de fuerza muscular. No se hizo ejercicio terapéutico durante el trasplante.

No se reportaron efectos adversos serios a la ciclosporina. El bajo número de fibras con distrofina en el lado inyectado con células madre y placebo, lo explican los autores por una reversión, es decir, una mutación en el sitio o un exón que resulta en la producción de una proteína truncada. No hubo cambios significativos en la resonancia, tampoco se observaron diferencias por histopatología. Hubo cambios en la fuerza de tensión tetánica y la contracción máxima voluntaria desde el momento del uso de la ciclosporina, sin haber recibido aún el trasplante. La expresión de RNAm para distrofina se presentó en tres pacientes al mes, y en uno luego de 6 meses (376).

El poco efecto del trasplante es similar al visto en otros ensayos en humanos, incluso los protocolos de inyección de células madre por 6 meses han sido decepcionantes. (368, 370, 376). Algunos autores consideran que los efectos positivos vistos en animales se relacionan más con el efecto de la radiación y los tóxicos musculares usados para replicar el daño muscular. Proponen mayor investigación en modelos animales que son necesarios para entender los factores que influencian la supervivencia de los mioblastos en un nuevo sitio (376).

Mendell y col. (368) realizaron un estudio doble ciego aleatorio en 12 niños con DMD que aún conservaban la marcha, tenían de 5 a 10 años de edad, diagnosticados por tener una deleción identificable en leucocitos en sangre periférica para DMD, sin distrofina identificable en biopsia muscular. A estos niños, bajo efecto de meperidina y lorazepam, les inyectaron en el bíceps braquial de un lado células musculares de donante una vez al mes, en 55 sitios separados 5mm, aproximadamente 110millones de células, por seis meses. Los donantes fueron padres y hermanos, entre 3 y 40 años, sin evidencia serológica de VIH, virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV1), hepatitis B, CMV, virus Epstein Barr, o sífilis y con haplotipo compatible. Se tomó un gramo de bíceps braquial y detallan el método de extracción y cultivo de mioblastos. Se asignaron aleatoriamente a recibir ciclosporina oral 5mg/kg/día o placebo; administrados el día antes del trasplante y durante los 12 meses del estudio. Se hicieron pruebas fuerza muscular cuantitativa isométrica sin encontrar diferencia en la fuerza del brazo con el trasplante y el que había recibido las inyecciones falsas, tanto el investigador como el paciente desconocían cual era el lado del trasplante. Todos los pacientes recibieron un día antes y tres días luego de trasplantar prednisona 2mg/kg/día. Se midió la fuerza muscular voluntaria máxima, para diferenciar que no fuera efecto de la ciclosporina en sitios distantes del de trasplante en 34 grupos musculares y no hubo diferencia respecto a la fuerza al inicio del estudio, tampoco se encontraron diferencias entre quienes recibieron ciclosporina y quiénes no. Con biopsia del bíceps braquial a los 6 meses luego de la última inyección, es decir al año de iniciar el estudio, se midió la presencia de Distrofina con anticuerpos específicos para diferenciar si era Distrofina del donante o de fibras del receptor que se normalizaron. El investigador que contaba el número de fibras con Distrofina positiva, no sabía en cual lado estaba el trasplante, y se contó por dos personas por separado con diferencias <5% entre ellos. En un paciente 10.3% de las fibras expresaron Distrofina derivada de los mioblastos trasplantados, tres pacientes mostraron niveles <1%, y ocho ningún cambio, tampoco hubo diferencias entre el grupo con y sin ciclosporina. El ensayo falló en demostrar mejoría de la fuerza muscular y el aumento de la Distrofina. Para los autores hay variables específicas que afectan la eficiencia de los mioblastos trasplantados, que

es necesaria identificarlas para mejorar la técnica, además consideraron que el uso de prednisona pudo afectar la fusión de los mioblastos.

Karpati y col. (370) en ocho pacientes con DMD, entre los 6 y 10 años, inyectaron en el bíceps braquial en 55 sitios, un total de 55 millones de mioblastos viables, purificados y libres de contaminación. El bíceps del otro lado servía como control y se le inyectaba placebo. Los mioblastos que se trasplantaron se obtuvieron por biopsia, se cultivaron y purificaron. Todos los pacientes recibieron ciclofosfamida por 6 a 12 meses. El procedimiento fue ciego para pacientes, padres e investigadores. Los autores reportan el procedimiento como seguro y sin complicaciones. La eficiencia terapéutica de los mioblastos trasplantados fue pobre, medida por la fuerza muscular que mejoró en 3 pacientes, pero en ninguno se encontró contenido de distrofina al año. Los autores proponen que para mejorar la eficiencia se podrían usar mioblastos jóvenes e inyectar mioblastos con agente mionecrótico para aumentar la regeneración y agentes fenestrantes de la membrana basal.

Law y col. (371) trasplantaron en 21 pacientes con DMD entre 6 a 14 años, 5 mil millones de mioblastos en los miembros inferiores, mediante 48 inyecciones intramusculares en 22 músculos mayores a 55.6×10^6 /ml en 10 minutos bajo anestesia general. De estos niños, 11 recibieron 8 millones de mioblastos un año antes en la fase I de este estudio, en la fase II ocho tenían reservados mioblastos cultivados y congelados un año antes; en los demás niños los mioblastos donados se habían tomado de cultivos de células satélites derivadas de biopsias musculares de un hombre normal que podría ser o no histocompatible con el receptor. La ciclosporina se administró a receptores seis meses luego del trasplante para facilitar la supervivenc ia de las células donadas. No hubo evidencia de efectos adversos por el trasplante o la ciclosporina comprobado por mediciones de electrolitos, creatinina y urea. Se hicieron pruebas tempranas de fuerza con dinamómetro en 13 sujetos entre 6 y 13 años, antes del trasplante y 3 meses después. De los 69 músculos extensores y flexores de rodilla y flexores plantares sometidos a pruebas de fuerza isométrica 43% mostró incremento medio de 41.3%, 38% no mostró cambio y 19% continuó con la reducción de la fuerza de un 23.4%. Para los autores este trasplante es seguro, las múltiples inyecciones no producen émbolos y se incrementó la fuerza en 81% de los músculos evaluados. Los autores concluyeron que de un gramo de biopsia muscular normal se pueden cultivar 5 mil millones de mioblastos, que los mioblastos congelados un año conservan la habilidad para proliferar de 10 millones a 5 mil millones y formar fibras normales y que la inyección de esa cantidad de mioblastos no provoca reacción inmunológica. La reacción contra las células del donante se previene con ciclosporina (369). No fue un estudio controlado, ni se ocultó la intervención y como se usó un medicamento que puede modular la respuesta inmune es difícil definir a cual intervención se debió el efecto.

Tremblay y col. (369) en 5 jóvenes con DMD entre 4 y 9 años, inyectaron 100 a 240 millones de mioblastos en un bíceps braquial y una inyección falsa en el lado contrario. Los investigadores y los pacientes no sabían el lado del trasplante, fue un estudio triple ciego en el cual se inyectó también el tibial anterior izquierdo, sin usar inmunosupresión. La fuerza durante la contracción máxima estática, de flexores y extensores de codo se midió con dinamómetro, no hubo aumento en la flexión entre el mes 2 y 18 luego del trasplante. Un mes luego de este la proporción de fibras distrofina positiva en el tibial anterior pasó de 0 a 36%, comparado con 0% a 4% en el lado control. La distrofina en las fibras fue baja, menor del 10% del nivel normal. En

el bíceps, 6 meses luego de trasplante, la distrofina fue positiva en menos de 1.5% de fibras. La inyección desencadenó una respuesta inmune en el huésped, los anticuerpos fijaron el complemento y lisaron los miotubos nuevos, la distrofina puede ser uno de los antígenos reconocidos. Este resultado sugiere para los autores que el trasplante de mioblastos o la terapia génica no se pueden hacer sin inmunosupresión.

Torrente y col. (377) en 8 pacientes con DMD en un estudio fase I, doble ciego, de 7 meses de duración, hicieron trasplante autólogo de CD133+ derivadas de músculo y no identificaron efectos adversos locales o sistémicos. Reportan un incremento en la relación de capilares por fibras musculares en las miofibrillas miosina positivas.

Huard y col. (378) en 4 pacientes en estado avanzado, entre 13 y 20 años, trasplantaron mioblastos de donantes inmunocompatibles al tibial anterior, bíceps braquial y extensor radial del carpo. No se usó inmunosupresión y ningún paciente presentó reacción a la inyección. Un paciente produjo transitoriamente anticuerpos contra los mioblastos del donante, en dos pacientes más presentaron anticuerpos contra miotubos del donante. Las biopsias musculares del tibial anterior a 4 meses revelaron 80%, 75%, 25% y 0% de fibras musculares con distrofina, la biopsia en el lado que era control mostró que en 3 pacientes no había fibras con distrofina y en uno había 16% de fibras con distrofina, pero no hubo una aplicación, ni evaluación ni lectura de biopsia ciega. Algunos meses luego de la inyección un paciente mostró un aumento en la fuerza del 143% durante la extensión estática de la muñeca, dos pacientes mejoraron 41% y 51% la fuerza muscular respecto a la inicial, pero fue disminuyendo en el tiempo, y un paciente no presentó cambio en la fuerza muscular.

Hogrel y col. (379) reportaron el caso de una mujer con una mutación en el cromosoma X, que recibió mioblastos de su gemela monocigota asintomática en el año 1993 y continuaba con mejoría de la fuerza muscular alcanzada, además la tomografía confirmaba este volumen muscular, con esto se confirma la seguridad a largo plazo.

Gussoni y col. (367) realizaron una biopsia muscular en 6 niños, entre 6 y 10 años que habían participado en el trasplante de 100 millones de mioblastos. Mediante fluorescencia por hibridación in situ (FISH) observaron núcleos del donante en todas las biopsias, la mitad de los cuales se fusionaron con las fibras del huésped y de estas el 50% producía Distrofina. No se midió la fuerza, al parecer no se usó inmunosupresión y para el lector de la biopsia la intervención estaba oculta. En tres pacientes más de 10% de las células donadas estaban presentes a los 6 meses luego del trasplante. Para los autores estos hallazgos demuestran que los mioblastos de los donantes persisten luego del trasplante, pero la expresión de Distrofina es influenciada por el microambiente.

El futuro del tratamiento de la DMD con una combinación de terapia génica y con células madre también es propuesto por otros autores (380), pero aún no se han resuelto preguntas del funcionamiento continuo de estas células en el tejido nuevo. Para Cooper (381) no hay claridad en los mecanismos que rodean la sobrevida y proliferación de las células luego del trasplante y tampoco se han identificado los factores de crecimiento que podrían mejorar el proceso. El futuro podría estar en células CD133+ derivadas de células sanguíneas, en desarrollar métodos para aumentar la habilidad migratoria incluyendo la identificación de

moléculas de adhesión en la superficie celular y factores de crecimiento apropiado. Los autores especulan que las células purificadas de pacientes con DMD se pueden transformar ex vivo y ser reinyectadas al paciente intraarterial, combinando terapia génica y, en un futuro, terapia con células madre autólogas (380).

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

La información encontrada con que se respondió la pregunta provenía de revisiones narrativas de la literatura, un reporte de caso y ocho estudios fase I y fase II, dos de estos sin cegamiento de la intervención ni asignación aleatoria. Seis de los ensayos clínicos (368-371, 376-378) miden como desenlace la fuerza del músculo al que se trasplantaron las células, pero no miden desenlaces funcionales ni mortalidad como está planteado en esta pregunta. Todos los ensayos hacen medición de desenlaces intermedios como la presencia de distrofina. No se hizo análisis GRADE por ser estudios fase I y II, diseñados solo para evaluar seguridad del trasplante y no su eficacia.

Efectos adversos

No se reportan efectos adversos en la mayoría de los estudios (370-371, 376-378). En el ensayo clínico de Miller y col. (376) vigilaron la aparición de elevación de la presión arterial, y se preguntó por cefalea, síntomas gastrointestinales, infección, hirsutismo, fatiga, calambres, edema, parestesia y temblor, pero finalmente no reportan efectos adversos. No se reportaron efectos adversos serios con la ciclosporina, excepto que un niño presentó fiebre y tos que se resolvió luego de 3 días y un niño que presentó nausea, vómito, diarrea y dolor abdominal que se resolvió en 3 días, durante ese tiempo no tomaron ciclosporina. Se presentó hirsutismo en un niño. El nitrógeno ureico sanguíneo no aumentó, pero la creatinina si lo hizo significativamente. No hubo cambios significativos en la presión sanguínea, ni el peso. No se detectaron anticuerpos contra los mioblastos trasplantados.

Mendel (368) en el grupo que recibió ciclosporina reportó mayor crecimiento de cabello, infecciones del tracto respiratorio superior, otitis media, que resolvieron con antibiótico; esto fue reportado en seis visitas del grupo ciclosporina y siete del grupo placebo, en ambos grupos se presentaron pacientes con urticaria transitoria. Un paciente con ciclosporina reportó una celulitis focal en el glúteo, que requirió drenaje y antibiótico. En ningún paciente con ciclosporina se presentó cambio en la presión o la función renal, ni en los patrones de laboratorio. En uno de los ensayos en que no se dio medicación inmunosupresora reportan reacción inmune en el receptor (369).

Balance entre beneficios y daños

Los ensayos clínicos encontrados tienen como finalidad definir la seguridad, no la eficacia, no se encontró reporte de beneficios como reducción de la mortalidad, mejoría de la calidad de vida o prolongar la marcha independiente, pues estos no fueron los desenlaces medidos. No se encontró reporte de sepsis, pero sí de infecciones locales relacionadas con la inmunosupresión necesaria para el trasplante, según los autores de los estudios. Con esta información se tomó la decisión.

Indicaciones y Tratamiento Quirúrgico

Cirugía, ortésis y tratamiento expectante para la escoliosis en Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía de fijación espinal comparada con la ortésis, es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía fijación espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar el mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis >20°, la ortésis espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, a uno y tres años?

32. Recomendación	
Se sugiere la realización de cirugía de fijación espinal en pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20° para mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○
33. Recomendación	
No se recomienda la utilización de ortésis espinales en pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20° para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas, ni para mejorar la calidad de vida. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓↓ ⊕○○○

Introducción

La escoliosis es una complicación frecuente en los pacientes con distrofia muscular, principalmente en la DMD (entre 68-90% de estos pacientes la presentan), aunque también se reportan en la distrofia facioescapulohumeral y la de Becker; y suele aparecer cuando los pacientes pierden la capacidad de caminar. A medida que empeora la deformidad espinal y la edad del paciente aumenta, hay empeoramiento de la función respiratoria y cardiaca, se puede dificultar cada vez más el equilibrio en sedente por la oblicuidad pélvica, afectar la apariencia del paciente, su comodidad y su calidad de vida. Desde que el paciente pierde la capacidad de marcha, la función pulmonar, (medida como la capacidad vital forzada), disminuye cada año a una tasa de 4% anual. Pero la deformidad espinal disminuye aún más la función pulmonar: por cada 10° de escoliosis hay una disminución adicional de 4% en la capacidad vital forzada (CVF) (382).

El uso de esteroides en la DMD parece prolongar la ambulación e indirectamente retrasar la aparición de escoliosis según estudios observacionales; sin embargo, pueden tener alto riesgo de fracturas y otros efectos secundarios a largo plazo. No es claro el papel de las ortésis espinales para prevenir la escoliosis en DMD y parece ser que sólo retrasan mínimamente la aparición de la escoliosis. La mayoría de los expertos sugieren la cirugía para el tratamiento de la escoliosis aunque algunos consideran que la fusión espinal posterior sólo se justifica en pacientes no ambulatorios que tienen curvatura espinal de más de 20° (383-384). La fijación espinal parece mejorar el aspecto cosmético, el dolor, la comodidad y tolerancia para permanecer sentado. Sin embargo, es incierto su papel en la función respiratoria, indicación principal por la que este tipo de intervención es llevada a cabo, teniendo en cuenta que es una intervención de alto riesgo en este tipo de población.

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 161 registros mediante búsqueda sistemática y de expertos. Además se identificaron tres revisiones sistemáticas: una del 2007(385) y dos del 2013 (386-387). Dos estudios observacionales no incluidos en estas revisiones sistemáticas fueron también analizados (388-389). *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* No se encontró ningún estudio de intervención que haya evaluado alguna de las tres intervenciones de nuestras preguntas: cirugía, la ortésis o el tratamiento expectante. La evidencia se separa en estudios con ortésis y en estudios que evaluaron la cirugía. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción de la evidencia

Ortésis espinales:

En la revisión sistemática de Harvey y col. en el 2013 (386), identifican 13 estudios para DMD (edades reportadas entre 5 y 17 años), todos fueron estudios observacionales, ninguno de intervención. Cinco de ellos evaluaron el uso de esteroides, dos estudios comparativos sin asignación aleatoria evaluaron los esteroides comparados con la ortésis y seis evaluaron el tratamiento con ortésis (un estudio cohorte y cinco series de casos). En total para los estudios de esteroides se analizaron 614 participantes y 376 en los estudios que utilizaron ortésis.

Los resultados en estudios con niños que tomaron esteroides describen que estos sujetos mantuvieron la deambulación por más tiempo, presentaron retraso en la aparición de la escoliosis, tuvieron una menor tasa de escoliosis y requirieron menos cirugías o el momento de estas fue aplazado. Sin embargo, dos estudios reportaron alto riesgo de fracturas con estos medicamentos.

Los estudios para ortésis espinales concluyen que estas no muestran ningún efecto sobre la escoliosis o solo un mínimo retraso en su progresión; además, no fueron bien toleradas por los participantes.

Cirugía espinal:

Función respiratoria

La función pulmonar se deteriora a pesar de la fusión espinal según 3 estudios (390-392) identificados en la revisión sistemática del 2007 (385). Esta conclusión es similar a la revisión de Cochrane del 2013

(387), en la cual la 15 de los estudios no demostraron beneficios obvios con la cirugía de la escoliosis en términos de la función respiratoria. Los estudios que si mencionan mejoría o estabilización de la función respiratoria son el de Galasko (393) reportaron una serie de 55 pacientes con DM de Duchenne, 32 de los cuales aceptaron la cirugía de fijación y 23 la rechazaron. Luego de seguimiento a 5 años, en el grupo no operado la CVF disminuyó en promedio 8% por año, mientras que en el operado permaneció estable por 36 meses y luego disminuyó levemente ($p<0.0002$); además la cirugía mejoró el flujo espiratorio pico ($p<0.02$). En el grupo no operado la escoliosis progresó de una media de 37° a una media de 89° en 5 años, mientras que en el grupo operado la escoliosis mejoró de una media 47º a una media de 34°a 5 años. Usando un análisis de medidas repetidas de varianza $p<0.001$. Finalmente mejoró la sobrevida 17/23 en el grupo no operado comparado 12/32 en el operado $p=0.002$. En el estudio de Matsumara y col. (395), con 8 pacientes con DM de Duchenne, la capacidad vital forzada aumentó en el posoperatorio de 3 pacientes que tenían escoliosis moderada (ángulo de Cobb de 50-80°)

Con relación al pronóstico de acuerdo a la función previa, dos estudios encontraron que los pacientes con mal función respiratoria preoperatoria les fue igual que a aquellos con mejor función respiratoria; mientras que otros dos estudios sugieren que el pronóstico fue peor en los pacientes con pobre función respiratoria preoperatoria. Concluyen que no se puede hacer ninguna recomendación y que los pacientes y familiares con DMD y escoliosis deben ser informados acerca de la incertidumbre con respecto a los beneficios de la cirugía y sus posibles complicaciones.

El estudio de Alexander y col. en 2013 (388) reportó una serie casos de 65 pacientes con DM de Duchenne: 28 fueron operados y 37 no lo fueron. Al comparar la cirugía de fusión versus ninguna intervención, con seguimiento a 1 año en el grupo quirúrgico y 1.8 años en el no quirúrgico, encontraron que la fusión espinal posterior no redujo la tasa de declinación de la función respiratoria (cirugía 5.6 % disminución/año vs 6.9% en el grupo sin intervención, ($p=0.35$).

Calidad de vida y desenlaces funcionales:

La revisión de Mercado del 2007 (385) según 3 estudios observacionales, evaluó la calidad de vida después de la cirugía en pacientes con escoliosis neuromuscular basándose en estudios de auto-reporte de pacientes y familiares; y concluyó que la fusión espinal puede mejorar la calidad de vida. Los padres se mostraron satisfechos con los resultados y el 100% de los padres pensó que la calidad de vida de su hijo había mejorado. Sin embargo, sólo el 54% cree que el cuidado de su hijo se hizo más fácil (el 27% pensaba que se convirtió peor). Mercado también menciona que la mayoría de las familias reportan mejoría en el posicionamiento en la silla, la postura y la autoestima. Sin embargo, uno de los estudios que incluyó 48 pacientes describe que 18 de ellos estaban peor después de la cirugía, 6 estaban igual y sólo 24 estaban mejor con relación a la función preoperatoria (385). Los estudios identificados donde evalúan este desenlace se basan en encuestas y autoreportes sin mención de validación de dichas escalas. Los autores concluyen que la evidencia a favor de la cirugía para mejorar la calidad de vida de estos pacientes es de muy baja calidad, con alto riesgo de sesgos como: el uso de esteroides como factor de confusión no controlado y la gran inversión emocional que la familia puede presentar en una cirugía, a la hora de contestar una encuesta.

En la serie de casos retrospectiva de Van Opstal y col. 2011 (389), la satisfacción fue relativamente alta en 12 de 20 pacientes operados, sobre todo debido a una mejoría en el equilibrio, pero sólo 60% de los cuestionarios estuvieron disponibles para el análisis.

La revisión de Cochrane del 2013 (387) con 12 estudios descriptivos, sugiere que la corrección quirúrgica de la escoliosis puede mejorar la posición sentado, la calidad de vida y la satisfacción del paciente.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Las tres revisiones sistemáticas identifican únicamente estudios observacionales. Los estudios primarios incluidos en las revisiones sistemáticas presentan muy baja calidad, en la mayoría son series de casos retrospectivos, sin medidas de asociación ni control de sesgos, solo reportes descriptivos. No se pudo identificar ningún ensayo clínico con adecuada asignación aleatoria o grupo control. Cheuk y col. (387) identificaron 47 estudios observacionales, pero ninguno cumplió los criterios de inclusión, debido a que ninguno era un estudio de intervención, solo se identificaron revisiones de series de casos prospectivas o retrospectivas. La revisión de Mercado y col. (385) además, presenta alto de riesgo de sesgo de selección, debido a una búsqueda limitada solo para las bases de datos de PubMed y Scholar Google en inglés.

Efectos adversos

Mortalidad/ supervivencia:
La mayoría de los estudios en la revisión de Cochrane (387) no demuestran beneficios evidentes con la cirugía de escoliosis en términos de prolongación de la supervivencia. Solo un estudio de Galasko y col. (393) muestra que la tasa de supervivencia a los cinco años fue mayor para los operados (61%) en comparación con los que se negaron a la cirugía (23%). En general, la edad de la muerte en pacientes con o sin cirugía fue muy variable en las series de casos. Aunque la mayoría de las muertes se pueden atribuir a la infección respiratoria, insuficiencia respiratoria, cardiomiopatía progresiva y muerte súbita cardiaca; la causa de la muerte no se pudo determinar en muchos casos. Sin embargo, la edad y las causas de la muerte no parecen diferir entre los pacientes con o sin cirugía. La mayoría de los estudios no reportan mortalidad peri-operatoria, aunque ocho de ellos si lo hacen y reportan muertes peri-operatoria entre 1.4% al 5% (387).

Complicaciones quirúrgicas:
La revisión de Cochrane (387) hace un listado de las complicaciones más frecuentes y concluyen que las leves y graves tras la cirugía de columna pueden ocurrir hasta en 68% de los pacientes según el estudio de Modi (394) con 50 sujetos, que incluyó 18 pacientes con DMD. Tres estudios informaron que las complicaciones postoperatorias fueron más frecuentes en pacientes con una mayor gravedad de la escoliosis.

Las complicaciones mencionadas incluyen: paro cardíaco, arritmia cardiaca, bloqueo cardiaco, insuficiencia respiratoria que requiere traqueostomía o ventilación mecánica después de la operación, hemorragia

masiva, neumonía, derrame pleural, hemotórax o neumotórax, lesión de la médula espinal, perforación del colon, disfunción de la vejiga, infección del tracto urinario, la infección profunda de la herida, infección que exige la eliminación o revisión de implantes quirúrgicos, el fracaso de los implantes, el desplazamiento o desajuste de los implantes, reintervenciones quirúrgicas, pseudoartrósis, fractura ósea, úlceras de presión, fístulas de la duramadre y trombosis venosa profunda.

Efectos adversos con las ortésis:
Se menciona en algunos estudios que las ortésis no son bien toleradas, pueden causar lesiones en la piel o dolor, pero no se encontraron estudios que reporten la estimación aproximada de esas complicaciones (386).

Balance entre beneficios y daños
La prevención del deterioro de la función pulmonar es el principal de los objetivos a cumplir con la intervención quirúrgica en estos pacientes. La mayoría de los estudios coinciden en que la función pulmonar no mejora tras la fusión quirúrgica de la escoliosis en los pacientes con DMD y que la condición respiratoria sigue disminuyendo durante la adolescencia. No hay evidencia que confirme que el deterioro en la función pulmonar sea eliminado por la estabilización de la curva escoliótica. No está claro si los pacientes que se someten a fusión se deterioran más lentamente que aquellos que no lo hacen. Debido a la falta de estudios controlados es desconocido si la estabilización quirúrgica de la deformidad mejora la función pulmonar. La mayoría de los autores, prefieren realizar la cirugía cuando la deformidad escoliótica está documentada radiológicamente, con una curva de 20°. Sin embargo, tampoco hay claridad con respecto a si un retraso en la cirugía en los pacientes más jóvenes permite que la curva progrese aún más, con riesgo de que la función pulmonar y la cardiaca empeoren y puedan aumentar las complicaciones.

En conclusión, los estudios observacionales con alto riesgo de sesgos, muestran que los beneficios en la función pulmonar y mejoría de la disnea con la cirugía para corrección de la escoliosis son inciertos. También sugieren que la corrección quirúrgica de la escoliosis puede mejorar la posición sentado, la calidad de vida y la satisfacción del paciente y su familia. Sin embargo, los riesgos con la cirugía son importantes. Se presenta una mortalidad peri-operatoria entre el 1.4% al 5% y las tasa de complicaciones quirúrgicas puede llegar a ser hasta del 68%. Las ortésis espinales no parecen ser útiles en pacientes con escoliosis y distrofia muscular a pesar de no tener evidencia de efectos adversos graves con el uso de estas.

ATA, OTP y tratamiento expectante para pie en equino en Duchenne

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con la ortésis tobillo-pie (OTP), es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

34. Recomendación	
Se sugiere la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles en niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y deformidad de pie en equino para preservar la capacidad de caminar de forma independiente sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a un año. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Introducción

Las contracturas articulares en los miembros inferiores de los pacientes con distrofia muscular son una causa adicional de discapacidad y contribuyen a la pérdida de la capacidad de marcha. La contractura del tendón de Aquiles aparece además debido a la marcha en equino como compensación de la debilidad muscular, pues permite mover la fuerza de reacción del piso anterior al centro de rotación de la rodilla y así estabilizarla. Para evitar la retracción del tendón se utilizan ejercicios de estiramiento, férulas para uso nocturno o la cirugía. El uso de ortésis pudiera permitir que el niño mantenga la capacidad de bipedestación y marcha por más de tiempo, pero también puede ser interpretado por los padres y el mismo paciente como una evidencia de la progresión de la enfermedad. La cirugía se ha indicado usualmente tan pronto como las contracturas sean lo suficientemente significativas como para interferir la marcha, luego de la cirugía se le prescriben ortésis para intentar prolongar la capacidad de caminar del paciente, por lo cual la cirugía no excluye el uso de la ortésis. Sin embargo, la cirugía puede causar pérdida de la funcionalidad cuando el tendón se alarga más de lo requerido.

Fundamentación de la evidencia

35 registros fueron identificados mediante búsqueda sistemática y de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.*

Descripción y análisis de la evidencia

8 estudios fueron incluidos en el análisis. Se identificaron tres revisiones sistemáticas, un ensayo clínico y 4 estudios observacionales. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) vs ortésis:

En la revisión sistemática de Bakker y col. (396) se evaluó la efectividad de la ortésis rodilla-tobillo-pie para pacientes con DMD. Se incluyeron nueve estudios (526 pacientes con 484 pacientes tratados con ortésis rodilla-tobillo-pie, incluyendo 3 series de casos, 4 estudios de grupos no controlados y 2 estudios controlados). Las cointervenciones y comparaciones fueron muy diversas. Encontraron que el porcentaje medio de éxito del tratamiento luego de un año fue de 75.1% (rango 58.6%-92.8%), luego de 2 años fue 47.9% (rango 22.7%-85.7%) y de 3 años fue 24.3% (rango 4.5%-29%). La calidad de los estudios fue pobre, con alto riesgo de sesgos y alta heterogeneidad entre ellos. Concluyen que al parecer las ortésis pueden prolongar la marcha asistida y estar de pie, pero es incierto si pueden prolongar una marcha funcional. Los pacientes que más se benefician son aquellos con una enfermedad de lenta progresión y que estén bien motivados.

Leitch y col. (397), en una serie de casos retrospectiva de 88 pacientes con diagnóstico de DM de Duchenne, de los cuales 30 recibieron cirugía para alargamiento abierto o percutáneo del Aquiles y 58 no fueron

quirúrgicos; encontraron que no hubo diferencias en cuanto al dolor (12% con cirugía vs 10% sin cirugía). Tampoco hubo diferencias en la hipersensibilidad, apariencia cosmética o satisfacción cosmética entre los dos grupos. El movimiento del retropié fue significativamente mejor en los no quirúrgicos pero las contracturas en equino fueron peores en este grupo. Concluyen que la cirugía tuvo un beneficio mayor a largo plazo para mejorar el posicionamiento de los pies. No reportaron complicaciones de los procedimientos.

Main y col. (398) realizaron un estudio piloto sin asignación aleatoria de 29 pacientes con DM de Duchenne. En el grupo I: 9 fueron asignados a yesos seriados (3 cambios en un período de 11 días) y los compararon con 20 pacientes que fueron llevados a cirugía (Grupo II, 9 sujetos con solo cirugía del Tendón de Aquiles y Grupo III, 11 sujetos con cirugía del Aquiles más banda iliotibial). El seguimiento mínimo fue de 1 año y tuvieron como desenlaces: Edad de pérdida de capacidad de caminar 10 metros en forma independiente, edad de inicio de los yesos, edad final de bipedestación con ortésis y arco de movimiento del tobillo. La edad promedio de pérdida funcional de la capacidad de caminar con ortésis rodilla-tobillo pie fue de 10.3 años (*8.7–11.7*) en el grupo de yesos seriados; de 9.3 años (*7.7–12*) en el grupo de alargamiento de Aquiles y de 9.5 años (*8.3–11.7*) en el grupo de alargamiento de Aquiles y banda iliotibial. El intervalo medio entre la rehabilitación y la pérdida de capacidad para pararse con ortésis fue de 1.8 años (9 meses–2.8 años) en el primer grupo, 2 años (1 mes–4.3 años) en el segundo grupo y de 1.9 años (6 meses–4.7 años) en el tercero. No dan pruebas de significancia estadística. Concluyen que los yesos seriados con intervalos cortos pueden ser una alternativa a la cirugía en pacientes que están en rehabilitación, usan ortésis y que no tengan contracturas en equino >35° ni contracturas importantes de la banda iliotibial, aunque esta intervención probablemente no sea tan eficaz como la cirugía en el mantenimiento a largo plazo del rango del tendón del Aquiles.

Cirugía temprana de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) vs tratamiento conservador:

Forsty y col. (399) realizaron un estudio observacional prospectivo de 87 pacientes con DM de Duchenne llevados a cirugía temprana de liberación bilateral de caderas y rodillas, aponeurectomía de banda iliotibial y alargamiento del Aquiles; comparados con 100 pacientes cuyos padres rehusaron la cirugía. El seguimiento fue en promedio 5.4 años (0.25–9.01, SD=2.7). La pérdida de la ambulación ocurrió en el grupo no quirúrgico a una edad promedio de 9.29 años (5.85–13.63, DE=1.98), vs 10.55 años en el grupo de cirugía (8.17–14.39, DE=1.76, $p<0.05$). En los pacientes del grupo de cirugía temprana se pudo observar una prolongación de la capacidad de caminar de forma independiente en promedio de 1.25 años ($p<0.05$). También reportan mejoría en la CIDD (*Council of Investigation of Duchenne Dystrophy*), en el Hammersmith *motor ability score* y en la escala de Vignos. Reportan que 4 pacientes presentaron retardo en la cicatrización de las heridas.

Scher y col. (400) en una serie de casos retrospectiva de 57 pacientes con DM de Duchenne asignaron a un grupo a cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles más transferencia del tendón del músculo tibial posterior a la base del segundo metatarsiano y otro grupo sirvió como control no quirúrgico. Evaluaron la posición del pie, el uso de calzado y la pérdida de la ambulación. El seguimiento promedio fue de 8.5 años, pero solo se pudieron seguir 34 pacientes (24 quirúrgicos y 10 no quirúrgicos). En los que fueron llevados a cirugía la posición de los pies se consideró satisfactoria clínicamente en 94%. La edad media de cesación de la marcha en el grupo quirúrgico fue de 11.2 años vs 10.3 años en los no quirúrgicos.

La revisión sistemática de Sackley y col. (401) para el tratamiento del pie caído debido a enfermedades neuromusculares y la revisión sistemática de Rose y col. (402), para reducir el pie equino en las personas con enfermedad neuromuscular; identifican el mismo único estudio para DMD: El de Manzur (403), un ensayo clínico controlado (ECC) con asignación aleatoria no muy clara y sin cegamiento. Este ECC, evaluó 20 niños de 4 a 6 años con DM de Duchenne que aun caminaban, los cuales fueron asignados a dos grupos: Cirugía (n=10) vs tratamiento conservador (n=10). La intervención fue la cirugía de liberación abierta del sartorio en la cadera, la cabeza superficial del recto femoral y el tensor de la fascia lata, además alargamiento del Aquiles y, en caso necesario, de los isquiotibiales si hubiera contractura en flexión de la rodilla. El grupo control recibió estiramientos pasivos diarios del Aquiles, banda iliotibial y flexores de caderas realizados por los padres luego de demostración por fisioterapeuta. El seguimiento mínimo fue de 12 meses luego de la cirugía. A los 12 meses el arco de movimiento del tobillo fue mayor en los niños que tuvieron una cirugía (Diferencia de medias=3.00; IC 95% 1.55- 4.45).

Sin embargo, en el seguimiento a dos años, 5 de 6 niños evaluados presentaron recurrencia de la contractura. A los 12 meses las pruebas funcionales cronometradas favorecieron el grupo control, (tiempo para caminar 28 pies; DM=0.70; IC 95%0.35 -1.05; tiempo para caminar 50 pies DM=3.40; IC 95% 0.94 -5.86; tiempo para pararse desde supino DM=1.40; 95% CI 0.54 – 2.26). El Puntaje de capacidad motora a los 12 meses no fue diferente en ambos grupos. (DM=0.00; IC 95% -0.83 – 0.83). Se reportó hinchazón en el sitio de la tenotomía del Aquiles en uno de los pacientes asignados al grupo quirúrgico y no se reportaron efectos adversos en el grupo control. Los autores concluyen que la cirugía corrigió las deformidades, pero no se demostró que hacerla en forma precoz generara algún beneficio sobre la fuerza o la función. El efecto a largo plazo del mismo grupo de 20 niños con un seguimiento promedio de nueve años después de la cirugía fue publicado como un resumen para el IV Congreso Internacional de la Sociedad Mundial de la Distrofia Muscular en 1999, pero no se especificó el número de participantes durante el seguimiento. El seguimiento reveló contracturas en todos los niños en el grupo quirúrgico y los autores concluyeron de nuevo que la cirugía temprana no aporta beneficio funcional. En la revisión sistemática de Rose y col. (402), se menciona que ninguno de los estudios identificados evaluaron el efecto que tiene aumentar el arco de dorsiflexión del tobillo en la calidad de vida de los participantes (403).

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

La calidad del total de los estudios evaluados es muy baja. La mayoría son series de casos retrospectivas y revisiones sistemáticas con alta heterogeneidad que incluyen diversas enfermedades en los análisis y con solo un estudio para la población con DMD que, aunque es un ECC, la asignación aleatoria no es muy clara y sin cegamiento de la intervención, la cual involucro otras cirugías además del ATA.

Efectos adversos

Las complicaciones reportadas en la cirugía tienen que ver con procesos de edema y cicatrización. Se ha reportado pérdida de la funcionalidad en alargamientos inadecuados. No hay reportes infecciones o muerte.

Balance entre beneficios y daños

La cirugía corrigió las deformidades, pero no se demostró que la cirugía precoz generara algún beneficio sobre la fuerza o la función.

Fijación escapular

¿En pacientes con distrofia muscular, realizar la cirugía de fijación de la escapula comparado con no hacerlo, es más efectivo para mantener la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), funcionamiento ocupacional, mejorar la calidad de vida y disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

35. Recomendación	
Se sugiere la realización de cirugía de fijación escapular en pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral que tengan escápula alada y no logren una abducción activa >90° pero que logren una flexión de al menos 100° o más cuando se fija la escápula manualmente al tórax (maniobra de Horwitz). *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕◯◯◯

Introducción

La escápula alada es una complicación que se puede presentar cuando hay debilidad de los músculos toracoescapulares y se describe más comúnmente en la distrofia Facio-escapulo-humeral. Esta alteración dificulta la abducción del hombro necesaria para realizar actividades de la vida diaria como peinarse, cepillarse los dientes, afeitarse o alcanzar objetos que estén por encima del hombro, adicionalmente puede causar dolor y problemas cosméticos. Se han empleado en algunos casos ortésis para fijar la escápula al presionarla contra la reja costal, pero estas son incomodas de usar y le añaden una carga adicional a unos músculos ya débiles. Es por ello que en general se recomienda la cirugía, la cual puede ser de dos tipos: la escapulodesis (artrodesis) en la cual la escápula se fija a la pared torácica con tornillos o alambres, con o sin injerto óseo para intentar producir una fusión sólida, y la escapulopexia, en la cual se fija el hueso con una lazada de fascia o materiales sintéticos (mersilene o dacrón), la ventaja de esta última es que es un procedimiento menos rígido, requiere una inmovilización posoperatoria más corta y se recomienda por ello para pacientes con disfunción ventilatoria o que sean de alto riesgo para estar inmovilizados; pero la desventaja es que la función se puede perder con el tiempo al estirarse los injertos de fascia. La cirugía se recomienda en pacientes que tengan dificultad para realizar actividades por encima de la cabeza, con una flexión activa que oscile entre 30°-90° y que aumente a 100° o más (idealmente 140°) cuando se fija la escápula manualmente al tórax (maniobra de Horwitz). Esta maniobra se realiza en pacientes que tienen preservados relativamente los abductores del hombro pero más afectados los estabilizadores de la escápula por debilidad del trapecio, serrato mayor, pectoral mayor o el dorsal ancho.

Fundamentación de la evidencia

Para esta pregunta se realizó una búsqueda básicamente para distrofia facioescapulohumeral (DFEH). Se identificaron 14 artículos mediante búsqueda manual. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se encontraron una revisión sistemática, una guía y 8 estudios observacionales. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

En la guía de Tawil y col. (404) recomiendan la fijación escapular con tornillos, alambre, placa o injerto óseo. Pero antes de la cirugía se debe fijar manualmente la escápula para evaluar cualitativamente la posible mejoría. Consideran que la cirugía es efectiva para mejorar la función del hombro cuando el paciente tiene una fuerza residual "razonable" en el miembro superior.

En la revisión sistemática de Orrell y col. (405) concluyen que no hay evidencia, a partir de un estudio aleatorio, que apoye la sugerencia de los estudios observacionales de que la cirugía produce beneficios significativos.

En la serie de Andrews y col. (406) a 6 pacientes con DFEH les practicaron escapulodesis, hubo mejoría promedio de la abducción del hombro 46.5° (5°–75°) y de la flexión del hombro 60.5° (20°–75°). Todos los pacientes reportaron mejoría en las actividades de la vida diaria, principalmente en aquellas que requieren actividades con elevación de las manos. No hubo disminución en la función pulmonar. En el artículo no proveen pruebas de significancia estadística.

En la serie de Berne (407) con 33 pacientes con DFEH (49 hombros) se observó mejoría de 25° en la abducción y de 29° en la flexión del hombro con la escapulodesis. Demirhan y colaboradores (406) reportaron 13 pacientes (18 hombros) con DFEH sometidos a escapulodesis, la abducción activa aumentó de 47.2°±11.6 a 102.2°±10.0 p<0.001 y la flexión anterior de 55.6°±16.1 a 126.1±20.9. El puntaje del DASH (Discapacidades de Brazo/*Arm*, hombro/*Shoulder* y mano/*Hand*) disminuyó de 33.6±8.9 puntos preoperatorios a 11.6±8.0 puntos posoperatorios p<0.001. El puntaje de función objetiva del hombro aumentó de 15.9±2.4 a 22.2±1.3 p<0.001. No hubo cambios en la función pulmonar.

En la serie de Giannini (409) de 13 pacientes (18 hombros) con DFEH, luego de la escapulodesis con alambres se observó mejoría en la abducción del hombro de un promedio pre quirúrgico de 70° (DE=20) a 98° (DE=18), la flexión del hombro mejoró de 55° (DE=16) a 120° (DE=33) luego de la cirugía.

Rhee y col. (410) reportan seis pacientes (9 hombros) con DFEH, luego de la cirugía hubo mejoría del dolor de 2.5 (*0-4*) preoperatorios a 0.5 (*0-3*). El *UCLA Shoulder Score* aumentó de 18.4 puntos preoperatorios a 27.9 con el último seguimiento. 5 pacientes admitieron mejoría en el aspecto cosmético. Además reportan mejoría en los arcos de movimiento, con una ganancia media para la flexión de 57° y para la abducción de 45°. También reportan mejoría en actividades de la vida diaria como peinarse, ponerse un saco, lavarse la espalda, abrocharse el sostén, levantar un peso. No dan pruebas de significancia estadística.

Twyman y col. (411) reportan seis pacientes con DFEH que luego de la escapulodesis presentaron ganancia promedio en la abducción activa de 28° -pasó de 63° a 91°- (DE=20º) y en la flexión de 40° -pasó de 56° a 96°- (DE=20.6°). El volumen espiratorio forzado al primer segundo disminuyó en promedio 14.4% (DE=8.7) y la capacidad vital funcional disminuyó 21% en promedio (DE= 8.7).

Diab y col. (412) reportan ocho pacientes con DFEH (11 hombros). En el seguimiento del primer año luego de escapulodesis la abducción y la flexión del hombro que preoperatoriamente estaban en una media de 75° (rango 70°-90°) pasaron a una media de 145° (rango 110°-160°) para la abducción y a 144° (rango

130°- 160°) para la flexión. En la evaluación final se encontró un arco activo de abducción de 139° y flexión de 134° en 7 hombros, en los otros 4 hombros los arcos habían disminuido a una media de 48° debido a la pérdida progresiva de la fuerza del deltoides.

Cooney (413) luego de la escapulodesis en 11 pacientes con DFEH (14 hombros) encontraron que la flexión mejoró de una media 72° (rango 30° -90°) a 117° (rango 90° -130°) (p=0.001) y la abducción mejoró de una media de 68° (rango 30° -90°) a 109° (rango 90°-120°) (p=0.007). El puntaje medio preoperatorio del DASH fue 48 puntos (rango 27-74) y disminuyó a 34 puntos (rango 0.8-70) (P=0.005). La capacidad vital forzada preoperatoria tuvo una media de 98% de lo predicho (rango 79%-131%) y la posoperatoria fue del 92% de lo predicho (rango 71%-126%, p= 0.021).

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

La evidencia es de pobre calidad, todos los estudios son series de casos seguidos en forma prospectiva luego de la cirugía o son cohortes retrospectivas, sin asignación aleatoria, sin enmascaramiento de los evaluadores y sin un grupo de control. Priorizan como desenlaces los arcos de movimiento activos del hombro y solo en algunos estudios se utilizan otras medidas que evalúan mejor la funcionalidad del brazo, pero que no responden a los desenlaces planteados en la pregunta de la guía.

Efectos adversos

En la guía de Tawil (405) reportan como efectos adversos la ruptura del material de fijación y lesión del plexo braquial. En la revisión de Cochrane (405) reportan como complicaciones neumotórax, derrame pleural, pseudoartrósis, ruptura de los alambres, dolor, entumecimiento en el territorio de nervios intercostales. En la serie de 6 pacientes de Andrews y col. (406) un paciente presentó neumotórax, uno atelectasias, uno derrame pleural.

En la serie de Berneet (407) con 33 pacientes, cuatro presentaron derrame pleural, uno atelectasias, uno fractura de ambas escápulas, uno fractura asintomática de dos costillas y dos pacientes deterioro neurológico reversible. No hubo alteración de la función ventilatoria. En la serie de Demirhan (408) con 13 pacientes, dos presentaron no unión, uno presentó aflojamiento de los cables, uno con fracturas costales. En la serie de Twyman (411) de seis pacientes intervenidos uno presentó punción pleural que requirió sonda a tórax, uno tuvo lesión de plexo braquial y uno presentó no-unión y requirió ser reintervenido, en tres pacientes los alambres se rompieron y uno tuvo fractura costal por estrés. En la serie de Diab (412) de seis pacientes solo reportan dos casos de prominencia de los alambres, que tuvieron que ser limados. En la serie de Giannini (409) con 13 pacientes solo uno presentó como complicación un neumotórax que se resolvió espontáneamente. En la serie de Cooney (413) con 11 pacientes se encontró no-unión dolorosa en un paciente, irritación mecánica por los alambres en cinco pacientes, fractura costal en un paciente, infección torácica en un paciente, lesión plexo braquial en un paciente, derrame pleural en un paciente. La disminución media de la capacidad vital forzada fue de 240 mL.

Balance entre beneficios y daños

La cirugía de fijación escapular –escapulodesis- en personas con distrofia muscular facioescapulohumeral puede mejorar la funcionalidad del hombro. Las series de casos muestran una morbilidad importante, al menos en forma transitoria, pero sin que aumente la mortalidad perioperatoria.

Cirugías de alargamiento tendinoso vs tratamiento expectante

¿En pacientes con distrofia muscular con o sin ambulación con contracturas articulares, las cirugías de alargamiento tendinoso comparadas con tratamiento expectante, mejoran la calidad de vida y la independencia funcional en actividades de la vida diaria básicas e instrumentales, disminuye el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

36. Recomendación	
Se sugiere la realización de cirugías de alargamiento tendinoso en pacientes con distrofia muscular y contracturas musculares, para mejorar los arcos de movimiento y prevenir las complicaciones asociadas a las contracturas. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Introducción

Las contracturas en las distrofias musculares resultan de la debilidad muscular y la degeneración fibroadiposa de las fibras musculares. Con excepción de la deformidad en equino del pie, las otras contracturas son raras en pacientes con distrofia muscular que aun conservan la capacidad de marcha. La pérdida del arco de movimiento puede interferir con la posición en la silla de ruedas o el uso de ortésis e incluso del calzado, causar dolor en las articulaciones, dificultar los traslados, la movilidad en la cama y el vestido; problemas funcionales que sobrecargan aun más las demandas puestas en los cuidadores del paciente. De ahí que la prevención de las deformidades sea una meta primaria en el tratamiento de los pacientes con DM, máxime cuando estén en la silla de ruedas, pues las contracturas de larga data no se pueden mejorar con tratamientos conservadores y el paciente solo se puede acomodar a estas. Además, el control de las contracturas puede permitirle al paciente con distrofia muscular mantener algo de marcha a pesar de la debilidad muscular. Las ortésis y los programas de rehabilitación con ejercicios de estiramiento pueden no ser suficientes para prevenir el desarrollo o la progresión de las contracturas, de ahí que se recurra a la cirugía para corregirlas y permitir que el paciente se siente de una forma más confortable en la silla de ruedas. En algunos casos se indica la cirugía antes de que el paciente pierda la función de la marcha o rápidamente luego de perderla, aunque se debe tener claro que su propósito no es tanto recuperar la marcha asistida con ortésis sino facilitar la posición adecuada del paciente.

Fundamentación de la evidencia

Se incluyeron 9 estudios en el análisis. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se identificaron una guía, dos revisiones sistemáticas, un ensayo clínico, 4 estudios observacionales y una revisión de tema. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

La guía de práctica clínica de Busbby (414) recomienda estiramientos activos, activos-asistidos o pasivos realizados 4-6 días por semana, para cada grupo muscular o articulación afectada. Además recomiendan

durante la fase no-ambulatoria del paciente los estiramientos de los miembros superiores con énfasis en los flexores de la muñeca y los dedos, codo y hombro. Mencionan la corrección quirúrgica de las contracturas en los tendones de Aquiles, en menor grado para las rodillas (cuando la contractura en flexión sea >15°) y que la respuesta quirúrgica en las caderas es pobre. Las cirugías para recuperar la ambulación las consideran generalmente inefectivas e inapropiadas.

La revisión sistemática de Katalinic (415) que incluyó también pacientes con otras lesiones neurológicas o no neurológicas, concluyó que hay una evidencia moderada de alta calidad que indica que los estiramientos no tienen beneficios clínicos importantes inmediatos (Diferencia media 3°; IC 95% 0-7) , a corto plazo (Diferencia media 1°; IC 95% 0- 3) o a largo plazo (Diferencia media 0°; IC 95% -2 a2) en la movilidad articular, y que no genera efectos clínicos importantes en el dolor, la calidad de vida, la limitación en la actividad o la restricción en la participación.Esta revisión sistemática está de acuerdo con los estudios realizados por Halbertsma (416-417), uno de ellos con 14 sujetos sanos comparando ejercicios de estiramiento contra no hacerlos, concluyó que los ejercicios de estiramiento no hacen que los isquiotibiales acortados sean más largos o menos rígidos, sino que solo influencia la tolerancia al estiramiento; y otro posterior con 17 sujetos sanos, luego de 5 pruebas de estiramientos pasivos no se encontró diferencia significativa en las variables de rigidez o extensibilidad muscular pasiva ($p>0.05$) y que concluyó que el efecto agudo del estiramiento pasivo repetido de unos isquiotibiales cortos es despreciable.

La revisión sistemática de Harvey (418) que incluyó estudios con sujetos sanos sin contracturas significativas en articulaciones y que no estuvieran afectadas por trauma, cirugía o enfermedad pero que no incluyó estudios para examinar el efecto del estiramiento en pacientes con contracturas clínicamente significativas, se evaluó el efecto de realizar ejercicios de estiramiento, con duración entre 3 a 20 minutos por día, con una media de 8 sesiones de tratamiento (rango: 3 a 56) durante 21 días (rango: 3 a 42). Todos los estudios incluidos tenían un grupo de no estiramiento. Los estudios de calidad moderada de la revisión sugieren que el estiramiento regular aumenta los arcos de movimiento (aumento medio del arco=8°; IC 95% 6°-9°) por más de un día después de terminar el estiramiento y que los efectos de este son mayores en músculos sin extensibilidad limitada.

El estudio aleatorio de Manzur (419) con 20 pacientes con DM de Duchenne que aun caminaban se comparó la cirugía de liberación abierta del sartorio en la cadera, la cabeza superficial del recto femoral y el tensor de la fascia lata, además alargamiento del tendón de Aquiles y, en caso necesario, de los isquiotibiales si hubiera contractura en flexión de la rodilla, contra un grupo control que fue sometido a un programa de estiramientos pasivos diarios realizados por los padres luego de demostración por fisioterapeuta de cómo estirar el tendón de Aquiles, la banda iliotibial y los flexores de caderas. El seguimiento fue al menos de 12 meses luego de la cirugía. Se evaluaron el tiempo para caminar 28 y 150 pies, la fuerza muscular con la *Medical Research Council Scale*, la miometría de 5 grupos musculares en los miembros inferiores y 2 en los superiores, la maniobra de Gowers cronometrada, el puntaje de capacidad motora (basado en 20 actividades), la medición de contracturas y análisis de marcha. A los 12 meses las pruebas funcionales cronometradas favorecieron el grupo control (tiempo para caminar 28 pies; WMD=0.70; IC 95% 0.35-1.05; tiempo para caminar 50 pies WMD=3.40; IC 95% 0.94 -5.86; tiempo para pararse desde supino WMD=1.40; IC 95% 0.54–2.26) El Puntaje de capacidad motora a los 12 meses no fue diferente en ambos grupos (WMD=0.00; IC 95% -0.83–0.83).

La serie de casos reportada por Forst (420) con 230 pacientes con DM de Duchenne compararon un grupo a quienes les practicaron liberación bilateral de cadera y rodilla, aponeurectomía de la banda iliotibial y alargamiento del tendón de Aquiles con otro grupo de evolución natural de la enfermedad con un seguimiento promedio de 5.4 años (DE=2.75). Evaluaron la *Hammersmith Motor Ability Score*, la Escala de Vignos, el CIDD (*Council of Investigation of Duchenne Dystrophy*) y los grados de movimiento para miembros inferiores. Se obtuvo una liberación significativa de las contracturas (p 0.001). La pérdida de la función de marcha ocurrió en el grupo control a una edad promedio de 9.29 años (5.85–13.63, DE=1.98) y en el grupo operado a una edad promedio de 10.55 años (8.17–14.39, DE=1.76).Esto muestra que la cirugía precoz de los miembros inferiores lleva a una prolongación de la marcha independiente de 1.25 años en promedio ($p<0.05$).

Griffet y col. (421), reportan 20 pacientes con DM de Duchenne a quienes les practicaron tenotomía de fascia lata, recto anterior y sartorio, tenotomía de isquiotibiales y gracilis, y alargamiento o tenotomía del Aquiles con o sin transferencia del tibial posterior. Tres niños fueron sometidos a cirugía antes de que hubieran perdido su capacidad de caminar, ocho poco después de esta y nueve mucho después. Con un seguimiento promedio de 7.4 años, encontraron mejoría en los arcos de movimiento articulares pero no reportan desenlaces funcionales.

La serie de casos de Vignos (422) de 144 pacientes con DM de Duchenne y se dividieron en los siguientes grupos: Grupo 1: 28 pacientes tratados sin ortésis ni cirugía; grupo 2: 17 pacientes tratados con ortésis rodilla tobillo pie (ORTP), y grupo 3: 99 operados para alargamiento del Aquiles y banda iliotibial, seguidos de ORTP para la marcha. El seguimiento fue de 8.9 ± 4.8 años (rango 1.2 a 25.6 años). Evaluaron la función de miembros inferiores medida con pruebas cronometradas de marcha y subir escalas, así como la capacidad de realizar actividades de la vida diaria. La clasificación funcional tenía un rango desde 1=podía caminar y subir escalas sin asistencia hasta 9=paciente confinado a silla de ruedas o a la cama. Además evaluaron los arcos de movimiento pasivos. No hubo diferencias en el intervalo entre la pérdida de la capacidad de caminar y subir escalas y la aplicación de ortésis entre los grupos 2 y 3. Los pacientes operados tuvieron una contractura media de 2±4.7° (rango 0 a 15°) comparado con 8±13.1° (rango 0 a 30°) para el grupo de solo ortésis, diferencia que no fue significativa. Tampoco hubo diferencia entre estos dos grupos con respecto a la capacidad de caminar o pararse con ortésis.

La serie de Smith (423) incluyó 29 niños con DM de Duchenne sometidos a tenotomía subcutánea de cadera, rodilla y tobillo a una edad promedio de $10^{2/12}$ años y los compararon con 25 pacientes con DM de Duchenne que declinaron ser operados. El seguimiento promedio fue de $3^{9/12}$ años, evaluaron la capacidad de bipedestación, marcha y los arcos de movimiento. Encontraron que los operados continuaron caminando con ortésis largas hasta una edad media de $12^{8/12}$ años y parándose hasta los $13^{5/12}$ años, comparados con el grupo no operado cuya media fue 10 y $10^{2/12}$ años, respectivamente. En el grupo operado las contracturas mejoraron en 49% en cadera, 58% en rodilla y 100% en tobillo.

La serie de Bach (424) con 13 pacientes con DM de Duchenne: 7 operados cuando aun caminaban y 6 cuando estaban a punto de perder capacidad de marcha, todos fueron sometidos a cirugías de alargamiento tendinoso. La prolongación de marcha sin ortésis luego de la cirugía fue en promedio de 0.8 años mayor que la predicha para el grupo total y de 0.93 años para el grupo tratado en forma más precoz en comparación

con 0.63 años para aquellos tratados en forma usual. El número de caídas disminuyó significativamente (de 84 a 1 por mes ($p<0.05$) posoperatoriamente) pero la velocidad de ambulación para recorrer 10 yardas pasó de 10.2 seg a 12.1 seg.

La serie de Hsu (425) incluyó trece pacientes no ambulatorios, con edades entre 7 y 15 años y con una enfermedad neuromuscular que tenían deformidades en el tobillo secundarias a un desequilibrio muscular persistente, fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos para corregir estas contracturas. Concluyen que la cirugía no se debe realizar a menos que las siguientes indicaciones están presentes: dolor agudo, laceraciones de la piel o ulceración. La recurrencia se produce si no se utilizan ortésis después de las liberaciones quirúrgicas.

La serie de Williams (426) con 69 pacientes con DM de Duchenne de los cuales 43 no fueron operados y se sometieron a ejercicios de estiramiento comparados con 26 operados para alargamiento del tendón de Aquiles. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos: movilidad independiente, movilidad con ortésis y los confinados a una silla de ruedas. En el seguimiento entre 2 y 6 años se observó que el tratamiento conservador en el mejor de los casos solo disminuyó la progresión de la deformidad; en los operados se observó que la deformidad tiende a recurrir pero que el procedimiento puede permitir varios años de beneficio. Solo reportaron como complicación el retardo en la cicatrización en un paciente.

Finalmente, la revisión de tema de Skalsky y McDonald admite que no existe evidencia suficiente para las intervenciones destinadas a mejorar los arcos de movimiento; además que las contracturas pueden ser inevitables en algunas enfermedades neuromusculares y que las son fijas requieres liberación quirúrgica.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia es baja o muy baja, se trata generalmente de series de casos, algunas de las cuales no incluyen específicamente pacientes que ya estén en silla de ruedas, que es la pregunta inicial que se planteó, sino pacientes que aun son capaces de deambular. Los estudios se enfocan básicamente a pacientes con distrofia muscular de Duchenne, que si bien es la más grave, no permite necesariamente extrapolar los resultados a las otras distrofias. Los desenlaces evaluados se enfocan más en los arcos de movimiento, aunque algunos estudios reportan pruebas funcionales, pero ninguno evaluó calidad de vida. Además mientras la guía de Bushby recomienda hacer los ejercicios de estiramiento, la revisión sistemática de Katalinic concluye que no hay evidencia del efecto benéfico de estos.

Efectos adversos

Son muy pocos los reportados. La serie de Forst (420) reporta formación de queloides pero no dan la cifra. La serie de casos de Griffet (421) reporta que un paciente presentó hipoestesia en el arco del pie que resolvió espontáneamente y otro paciente presentó infección superficial en el sitio de incisión, además un paciente falleció inmediatamente después de una cirugía de rodilla. El estudio de Manzur (419) reportó hinchazón en el sitio de la tenotomía del Aquiles en uno de los pacientes asignados al grupo quirúrgico.

Balance entre beneficios y daños

Las series de casos quirúrgicos muestran una morbilidad y mortalidad perioperatoria muy baja. Las cirugías de alargamiento tendinoso en general mejoran los arcos de movimiento, lo cual en algunos casos permite prolongar el tiempo de ambulación independiente o con ortésis de los pacientes con distrofia muscular. La efectividad de los ejercicios de estiramiento es más controversial; sin embargo, por ser una estrategia de más fácil implementación y pocos efectos secundarios podría recomendarse para los pacientes con distrofia muscular.

Tratamiento con Dispositivos

Uso nocturno de dispositivos de presión positiva

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos o el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocian con un aumento en la aparición neumotórax y de hemorragia de tráquea, a un año?

37. Recomendación	
Se sugiere el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria con síntomas de hipoventilación diurna (Volumen Espiratorio Forzado 1 <40% predicho, Capacidad Vital Forzada <1.250ml) o hipercapnia (CO_2 >45mmHg) o hipoxemia (O_2<92%) para reducir la mortalidad y mejorar la hipoxemia y la hipercapnia. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○
38. Recomendación	
Se sugiere el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con hipercapnia o con síndrome de apnea hipopnea del sueño, para reducir la mortalidad y mejorar la hipoxemia y la hipercapnia. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Introducción

La debilidad de los músculos respiratorios es inevitable en alteraciones neuromusculares como la distrofia, y es la causa más común de infecciones respiratorias, ingreso hospitalario y muerte prematura, por lo cual la ventilación es una parte importante del tratamiento (427). Los dispositivos de presión positiva más utilizados son el CPAP (Presión Positiva Continua) y el BiPAP (Presión Positiva Binivel), pues son la primera línea de tratamiento para el síndrome de apnea hipopnea del sueño moderada y grave. Los BiPAP también se utilizan como tratamiento no invasivo para la hipoventilación.

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia muscular de Duchenne y uso de dispositivos de ventilación diurnos y nocturnos, se identificaron 29 estudios mediante búsqueda sistemática, 134 por búsqueda manual y de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* En los 12 estudios contestaron la pregunta no se identificó ningún ensayo clínico que pudiera responderla en forma exacta. El único estudio que se encontró comparaba el uso preventivo con el habitual de la ventilación nocturna. Una de las guías evaluadas hacía una aproximación a la respuesta de la pregunta y en la búsqueda se encontraron dos guías de consenso de expertos que ayudaban a responderla. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

El único ensayo clínico multicéntrico (428) con asignación aleatoria de 70 pacientes con DMD sin falla

respiratoria, con CVF entre 20% y 50% del valor predicho, hizo una comparación en la cual no se oculta la asignación, ni la intervención, para iniciar ventilación con presión positiva intermitente no invasiva en casa; 35 pacientes se asignaron a recibir al menos 6 horas de ventilación con presión positiva intermitente más tratamiento convencional y los otros 35 recibieron solo el tratamiento convencional, en los 52 meses de seguimiento 8 pacientes del grupo de la ventilación con presión positiva intermitente y 2 del grupo de tratamiento convencional murieron (p=0.05, *log Rank test*). No hubo diferencia en la hipercápnica, ni en la reducción de la CVF del 20% respecto al valor inicial, ni en la necesidad de uso de ventilación mecánica. Con una generación adecuada de la secuencia de asignación, poca posibilidad de sesgos de selección, los pacientes permanecieron en su grupo hasta el final, ambos grupos recibieron el tratamiento convencional y la única diferencia fue el uso del dispositivo de ventilación, no hubo pérdidas pero hubo dificultad en el cegamiento.

El estudio de Guilleminault y col. (429) reporta algunos desenlaces de un grupo de pacientes, pero estos no fueron los de interés en la pregunta de la guía. En ese estudio se siguieron 20 pacientes con enfermedades neuromusculares evaluados por síntomas de alteración del sueño, con fatiga, somnolencia diurna e insomnio, ninguno había sido tratado el año previo por estos síntomas. De estos pacientes tres tenían DMD (entre 12 a 14 años de edad) y seis tenían distrofia miotónica (entre 29 y 43 años de edad), diagnosticas por datos clínicos y biopsia muscular. A todos los pacientes se les realizó polisomnografía y prueba de latencia múltiple y se les ofreció usar dispositivos BiPAP por máscara nasal, pero uno de los pacientes con DMD no aceptó. Solo uno de los tres pacientes con DMD tenía puntaje inicial de la escala de Epworth de 15 puntos (se considera somnolencia cuando los valores son de 10 o más); luego de 12 a 14 meses de tratamiento la escala estuvo por debajo de 10. La saturación de oxigeno inicial para los pacientes con DMD estuvo entre 86% y 87%, luego de 12 a 14 meses de tratamiento esta mejoró para los dos pacientes con DMD que continuaron en el estudio llegando a valores de 91% a95%, (media 93%). El test de latencia múltiple (que cuando es menor de 8 indica franca somnolencia diurna) estuvo al inicio en los pacientes con DMD entre 7 y 9.25minutos (media 8.08minutos); luego de 12 a 14 meses de tratamiento estuvo entre 9 y 10 minutos (media 10.5minutos). El tiempo medio de seguimiento para todos los participantes fue 3.5 años (entre 30 meses y 5 años). Como la selección no fue al azar, pues fueron los pacientes que consultaron a un centro especializado, esto puede llevar a sesgo, no hay claridad si los tratamientos de los pacientes además del dispositivo eran diferentes o no, ni hubo cegamiento, además se presentó una pérdida en el seguimiento.

El consenso de la Sociedad Americana del Tórax, recomienda comenzar ventilación no invasiva cuando hay hipercapnia; sin embargo, como en estos pacientes habitualmente aparecen síntomas de hipoventilación nocturna antes de desarrollar la falla ventilatoria diurna, se recomienda iniciar ventilación no invasiva nocturna cuando la presión inspiratoria máxima es menor a 60cmH_2O, o la CVF es menor al 50% de lo predicho, o si la saturación de oxigeno arterial nocturno es menor de 88% por más de 5 minutos consecutivos. Estas recomendaciones tienen origen en estudios observacionales y opinión de expertos.

Ward y col. (427) estudiaron un grupo de pacientes con hipoventilación nocturna sin falla ventilatoria diurna, que fueron asignados en forma aleatoria a recibir ventilación no invasiva nocturna o ningún tratamiento. Incluyeron pacientes con enfermedades neuromusculares confirmadas por biopsia, análisis genético o clínica, con capacidad vital menor de 50% de lo predicho, síntomas de hipoventilación nocturna como pobre calidad del sueño, cefalea matinal, despertar con falta de aire, presión arterial de CO_2

normal en el día, ambos grupos se revisaban cada 6 meses por 24 meses. Si el paciente del grupo control presentaba hipercapnia diurna, empeoraban los síntomas de hipoventilación nocturna, sufría más de 3 infecciones respiratorias por año, falla en el desarrollo en niños o descompensación respiratoria aguda que requería hospitalización, se pasaba inmediatamente a grupo ventilación. También se iniciaba ventilación inmediatamente si el paciente tenía una $PaCO_2$ mayor a >6.5kPa. La Monitorización fue con el Nellcor N200 para la oximetría nocturna, y la TCCO2 con Radiómetro TINA. En el estudio están bien especificadas las mediciones que realizaron y para la calidad de vida se usó el SF-36 pero no se observó reporte de estos en resultados. La ventilación no invasiva se hizo con BiPAP ST, el equipo fue ajustado a la necesidad del paciente para normalizar la saturación de oxígeno y el CO_2 (transcutáneo), la máscara fue nasal o facial según la comodidad y acoplamiento del paciente y no se usó oxigeno suplementario. El dispositivo fue usado cada noche y en las sesiones de fisioterapia. Hicieron un cálculo para mejorar la media de $C0_2$ por 2 puntos, con un poder de 0.9 p=0.05 necesitaban 7 pacientes en cada brazo; e igual tamaño fue calculado para demostrar la reducción del tiempo durante $TCCO_2$>6.5 kPa de 70% a 30% (DE=20).

Como el 70% de los pacientes había comenzado la ventilación 12 meses antes, para ver diferencias se comparó con pruebas post hoc el cambio de la variable basal y en cada medición a los 6 meses, comparando los grupos con una prueba t. En los 48 pacientes se confirmó la hipoventilación nocturna, se observaron 19 con hipercapnia diurna (8 con DMD) que inmediatamente fueron a ventilación no invasiva nocturna; de los 26 con normocapnia 12 fueron al grupo de intervención (2 con DMD) y 14 al control (3 con DMD). No se encontraron grandes diferencias en el grupo que estaba en ventilación nocturna por hipoventilación sin haber presentado falla ventilatoria diurna, respecto al desenlace de gases arteriales en el día y la noche y calidad de vida, la media de saturación de oxigeno incrementó en el grupo de ventilación +2.97 (2.57%) pero no en los controles -1.12 (-2.02% IC 95% -0.69 a -7.5). De los 12 sin ventilación nocturna, 10 terminaron los 24 meses de seguimiento y ninguno presentó crisis aguda, solo 1 permaneció sin necesidad de ventilación no invasiva por 24 meses. De los 14 en el grupo con ventilación, finalizaron los 24 meses 12 pacientes, de estos 2 presentaron crisis aguda que requirió ventilación de emergencia, 9 continuaron con ventilación y uno no permitió el inicio de esta. Sin embargo, no se dan los resultados separados según la enfermedad, por lo cual no se sabe que ocurrió específicamente en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades utilizando el método RAND/UCLA, propone una serie de recomendaciones por consenso de 10 expertos, quienes consideran que la ventilación nocturna está indicada en los pacientes en que tienen signos o síntomas de hipoventilación, que los pacientes con CVF <30% de lo predicho tienen alto riesgo para presentarla; o para personas que estando despiertas tienen SpO_2 <95% o una pCO_2 >45mmHg medidos en sangre o al final de la espiración.; o personas con índices de apnea/ hipopnea >10/hora en la polisomnografía o 4 o más episodios de SpO_2<92% o reducción en la SpO_2 al menos de 4% por hora de sueño. La ventilación nocturna para las personas señaladas previamente, consiste en ventilación no invasiva con dispositivos de presión binivel cíclico o ciclados por volumen o combinación de volumen y presión, la interfase recomendada es una máscara nasal o almohadilla nasal, aunque no descartan otras mascarillas. Sugieren ventilación diurna: en pacientes que ya están usando la nocturna como auto extensión de ventilación nocturna en momentos en que está despierto; deglución anormal debido a disnea, la cual mejora con la asistencia ventilatoria; inhabilidad para hablar una frase completa sin perder el aliento o síntomas de hipoventilación mientras está despierto con una SpO_2 <95% o pCO_2 >45mmHg en sangre o al final de la espiración. Para la ventilación diurna se recomiendan dispositivos

de presión no invasiva con ciclo de volumen portátil o presión volumen; como alternativa los dispositivos binivel, una interfase oral se recomienda fuertemente para uso de los ciclados por volumen portable o los de presión volumen, u otro según la preferencia del clínico o comodidad del paciente. Esta ventilación no invasiva continua se debe combinar con tos asistida mecánicamente (430).

En el Centro de Músculo de Newcastle entre 1967 y 2002 atendió 197 pacientes, los autores de la publicación (431) revisaron estas historias para determinar el impacto de la ventilación nocturna en la sobrevida y encontraron que desde 1990 cuando se inició con la ventilación nocturna la mejoría en la posibilidad de sobrevivir es de 53%. Sin embargo, consideran que incluyeron pacientes que, por conservar la fuerza muscular, tenían marcha preservada por más tiempo y podrían tener un espectro intermedio de enfermedad entre Duchenne y Becker. Documentaron la muerte de 134 pacientes que no habían sido sometidos a ventilación y de 24 que si y de estos 15 seguían vivos al momento de publicar el artículo. En este centro la ventilación se decide por un seguimiento desde los 7 años, cada vez que llegan a la clínica se mide la CVF y cuando llega a 1.25 litros, se hace oximetría en casa cada 3 a 6meses, se preguntan por síntomas relacionados con sueño, infecciones respiratorias, apetito, pérdida de peso. Si hay síntomas y la oximetría es anormal con deterioro de la CVF, los pacientes inician el proceso con el equipo de asistencia ventilatoria. En el grupo que no recibió asistencia ventilatoria la sobrevida fue 19.29 años (IC 95% 18.61-19.97) y para el grupo que fue ventilado fue de 25.3 años (IC 95% 23.11 a 26.58 años); pero se debe considerar que estos pacientes son de décadas distintas, con cambios en el cuidado como la vacunación y las técnicas de terapia respiratoria, y no se aclaró totalmente en el estudio como controlaron el uso de esteroides como variable que puede alterar la relación de la supervivencia con la ventilación.

Gómez-Merino y col. (432) compararon la prolongación de la sobrevida de pacientes con ventilación con presión positiva no invasiva intermitente entre quienes estaban en el protocolo de tos asistida mecánicamente con quienes no lo estaban. Este estudio no midió los desenlaces de la pregunta de la guía pero es una revisión retrospectiva de los casos de dos grupos de pacientes, que mostró mejoría con el uso del protocolo de tos asistida mecánicamente, considerando prolongación de la vida desde el momento en que el paciente necesitaba ventilación completamente con traqueostomía más de 16 horas día, con limitación de la tolerancia respiratoria libre de ventilador manifestada por dificultad y disminución de los gases sanguíneos, obligando al paciente a volver al ventilador. El *log Rank* de la comparación de la supervivencia del grupo en el protocolo y sin este fue p=0.0000, evidenciado en que los 31 pacientes con ventilación intermitente con presión positiva pero sin el protocolo murieron -20 de causa respiratorio y 7 de causa cardíaca, comparado con ninguno de los 34 pacientes que eran usuarios del mismo sistema de ventilación pero tiempo completo en el protocolo de tos asistida mecánicamente. En el periodo de 5.4±4 años, tres murieron de falla cardíaca. Ninguno de los pacientes había recibido esteroides, lo que dificultaría la aplicabilidad en este momento que la mayoría de los pacientes los reciben.

McKim y col. (433) establecieron que la ventilación no invasiva (VNI) continua 24 horas con dispositivo oral era una alternativa a la ventilación invasiva con traqueostomía para pacientes en quienes la primera usada solo en forma nocturna no lograba mantener los parámetros de gases y ventilación en el día. Esto lo definieron luego de revisar retrospectivamente los 23 pacientes que habían consultado por 15 años al centro de referencia en Otawa, de estos 4 no habían requerido ventilación mecánica y 7 continuaban con VNI nocturna sola, con los 12 restantes hicieron el estudio con programas para ventilación en casa . En

ese centro el seguimiento de los pacientes es uniforme, sin embargo la medición del CO_2 no fue la misma en todos los ellos. Es importante considerar que en las noches la VNI era con dispositivos binivel BiPAP o ventiladores ciclados por volumen, las recomendaciones e instrucciones eran iguales para todos los pacientes en el protocolo de ventilación en casa del centro de referencia. La media de edad y capacidad vital a la que los 12 pacientes iniciaron la VNI fue 17.8±3.5 años y de 0.9±0.4 litros; esta misma medida, al momento de usar la VNI todo el día con dispositivo oral fue de 19.8+3.4 años y de 0.57 litros. La media de sobrevida del grupo que había usado VNI 24 horas con el dispositivo oral en el día y el nasal en la noche fue de 5.7años (0.17 a 12 años, media 5.3 y mediana 3.5), de estos 12 pacientes 2 murieron, uno a los 3.75 años y otro a los 4 años de usar el dispositivo en el día, uno por deshidratación y síntomas gripales que se negó a ir al hospital y otro con neumonía bilateral que inicialmente se negó a ir al hospital, este último paciente tenía falla hipoxémica pero $PaCO_2$ normal indicando ventilación alveolar normal. En el estudio no se observa una referencia clara respecto al uso de esteroides y reportan gran cantidad de datos perdidos, lo que podría dificultar su aplicabilidad.

En New Jersey, EU en un centro de referencia Bach y col. (434) observaron algo similar de forma prospectiva en los 99 pacientes con distrofia que fueron remitidos al centro y a quienes se les inició con VNI nocturna y también diurna con tos asistida cuando presentaron hipoventilación, 8 venían con traqueostomía y lograron ser decanulados, dos iniciaron la VNI continua con dispositivo oral y tos asistida y los otros seis pudieron continuar con VNI nocturna junto con 13 que siempre desde la llegada al centro estuvieron con VNI nocturna. En total requirieron la VNI continua con dispositivo oral y tos asistida mecánicamente por 7.4± 6.1 años, 26 de los pacientes se volvieron dependientes pero no requirieron hospitalización, 8 que debieron ser llevados a traqueostomía pudieron volver a la VNI con dispositivo oral, 31 que no se pudieron destetar del ventilador se extubaron y pasaron a VNI continua con tos asistida mecánicamente. Murieron 67 pacientes, 8 de falla cardiaca que había ocurrido antes de iniciar ventilación y 59 que habían muerto habiendo recibido cualquier tipo de ventilación, de estos la causa fue probablemente cardiaca en 34, respiratoria en 14 y desconocida en 19. Para los autores entre las limitaciones está la falta de confirmación de la causa muerte por autopsia y la imposibilidad de hacer este estudio de forma aleatoria por la conocida efectividad de la VNI continua; consideran por consenso que la VNI se podría usar a largo plazo si se necesita, manteniéndola hasta por 25 años en algunos pacientes.

El único estudio observacional (435) que comparó la ventilación invasiva, no invasiva y el no tratamiento, aunque no responde a la pregunta especifica de la guía si da información sobre el tratamiento ventilatorio de pacientes con DMD, son series de casos del hospital de referencia en Japón en tres momentos diferentes en el tiempo: sin ventilación hasta 1984, con ventilación invasiva desde 1984 hasta 1991 y luego de esa fecha con VNI. Al inicio de la hipoventilación sintomática se usó ventilación nasal nocturna, se realizaron gases arteriales, espirometría y también seguimiento con oximetría. Entre 1984 y 2010 se evaluaron 227 pacientes, de los 56 que pertenecían al grupo sin tratamiento permanecieron vivos una media de 18.6±2.9 años, de los 21 en el grupo de ventilación invasiva el tiempo de muerte fue 28.1±8.3 años; de los 88 en el grupo de NIV 50% sobrevivió 39.6 años, *log Rank* p 0.0002 para VNI con tos asistida comparado con traqueostomía y ventilación invasiva con no tratamiento p=0.0001. La supervivencia del 50% de los que recibieron ventilación no invasiva fue 28.9 años y de los que no recibieron tratamiento fue de 18.1años. Consideran los autores que la VNI con tos asistida por médicos y terapistas entrenados presenta una mejor sobrevida. Una de las limitaciones del estudio es que no se tiene claridad en el uso de esteroides o

antibióticos, ni la nutrición o el tratamiento de la escoliosis y el uso de medicamentos cardioprotectores solo se dio en el último periodo; además, si bien la gran mayoría de pacientes tenía el diagnóstico con análisis de ADN o biopsia esto no ocurrió entre 1964 hasta 1988. El motivo de muerte no se confirmó por autopsia.

Eagle y col. (431) describieron algunas características que se relacionan con la necesidad de ventilación mecánica como la pérdida de la marcha; revisaron de forma retrospectiva los casos de 100 pacientes con la idea de conocer el efecto de la escoliosis, la falla ventilatoria y la cardiomiopatía, de la cohorte del centro de referencia de músculo de Newcastle. El diagnóstico fue confirmado por métodos moleculares en 93 pacientes y en 7 por biopsia de familiar afectado si ya había fallecido el paciente. La indicación de ventilación fue el desarrollo de hipoventilación nocturna o CVF de 0.6 L, se llevaban a cirugía espinal si el ángulo de Cobb de la escoliosis progresaba en 6 meses más de 20°, no se reportaron muertes perioperatorias, pero 18 presentaron infección, dos sangrado digestivo por uso de antiinflamatorios y dos dolor crónico. El cuidado estándar fue igual para todos los pacientes pero no se hizo explícito el uso de esteroides y a todos desde los 10 años se les hacía ecocardiografía. La principal razón de no cirugía era la presencia de cardiopatía progresiva que no respondía a tratamiento. La edad media de pérdida de la ambulación fue 9.42 años, la de cirugía fue 14 años y la de ventilación fue 17.4 años entre los que tenían cirugía espinal y 18.2 entre quienes no la tenían. Hubo correlación de la edad de pérdida de la ambulación con la de la ventilación y la de la muerte, una correlación positiva p=0.01 y p=0.02, respectivamente. Los pacientes con cirugía espinal y que recibían ventilación tuvieron una media de sobrevida de 30 años comparado con 22.2 en quienes sí se ventilaban pero no tenían cirugía. Se hizo una regresión de Cox tratando de modelar estas relaciones pero no es claro que variables usaron para ajustar el modelo, encontraron un HR para ventilación de 3.98, para edad de pérdida de marcha 0.73 y para cirugía espinal de 2.91, pero no es claro si se ajustó por la presencia de cardiomiopatía, por eso es difícil considerar estos HR. Las causas de muerte fueron difíciles de establecer pues no hubo necropsia en todos los casos. Como no están claros los ajustes por cardiomiopatía y la realización final de los procedimientos fue decisión del pacientes, es difícil saber la afirmación que hacen los autores en el estudio de que la ventilación permite prolongar la vida a una media de edad de 30 años en los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria después de la cirugía.

El uso de dispositivos diurnos como complemento de la ventilación nocturna en pacientes con hipercapnia diurna ha sido descrito por varios estudios. Tousaint y col. (437) en 42 pacientes con distrofia entre 15 y 33 años mostraron el impacto de las ventilación con presión positiva intermitente diurna con dispositivo oral y tos asistida para mejorar esta hipercapnia diurna, como un tratamiento que complementaba la VNI con presión positiva nasal intermitente que les permitía estar compensados de la hipercapnia nocturna. Se consideró como hipoventilación diurna la incapacidad de respirar completamente sin asistencia en un día entre dos noches con VNI nasal efectiva. Se midieron la capacidad vital, la tensión transcutánea de CO_2 y la supervivencia. La media de sobrevida fue 31 años, la tasa de sobrevida fue de 88%, 77%, 58% y 51%, luego de uno, tres, cinco y siete años, respectivamente. La capacidad vital permaneció estable por 5 años, los síntomas disminuyeron y no se presentaron efectos adversos. Se excluyeron tres pacientes del análisis por la necesidad de traqueostomía por tos inefectiva y los que tenían disfunción bulbar. También consideraron la mejoría de síntomas con un cuestionario de 7 preguntas, una de ellas era la disnea y el puntaje era 0 para los asintomáticos, el puntaje al inicio fue 3.2 ± 1.6 y al año 0.8 ± 1.1, pero no se presentan los datos del síntoma disnea aparte. La Pt CO_2 8.17 ± 2.22 y al final 5.78 ± 0.73 kPa. De los pacientes, cinco murieron

por falla cardíaca, dos de muerte súbita y tres de falla respiratoria aguda. Un paciente con traqueostomía presentó un episodio de falla respiratoria y falleció de hemorragia traqueal 3 meses después. Encontraron que la tos asistida fue efectiva en aproximadamente 80% de los pacientes en quienes la tos con técnicas manuales es inútil. Para los 11 pacientes que murieron, la fracción de eyección izquierda media fue de 37±10 seis meses antes de fallecer. El sistema de autosoporte en el dispositivo oral evitó la fatiga y pérdida de este.

Según la guía de la Sociedad Británica de Tórax (438) para el tratamiento de niños con alteraciones respiratorias, los desórdenes respiratorios más comunes son la apnea obstructiva de sueño en los jóvenes y la hipoventilación en los mayores, la falla respiratoria ocurre luego de la perdida de la ambulación por la dificultad en manejo de las secreciones y la neumonía recurrente ocurre de forma tardía. La cardiomiopatía aparece luego de los problemas respiratorios, pero los puede preceder. Las anteriores son las únicas precisiones específicas de la guía a pacientes con DMD, las demás recomendaciones son genéricas para pacientes con enfermedades neuromusculares.

Todos los estudios recomendaron el seguimiento con la monitorización de gases, la de presión parcial de dióxido de carbono transcutáneo y la oximetría nocturna, pero por ser retrospectivos algunos no tenían este último parámetro (439).

Para algunos autores el tratamiento de las alteraciones respiratorias se debe hacer considerando la heterogeneidad de los pacientes, en el centro italiano donde proponen esta conducta definen tres grupos según la perdida de la ambulación: uno que la pierde antes de 8 años, uno que la pierde entre los 8 y 11 años y uno que la pierde entre los 11 y 16 años. Pero aún no hay acuerdo y esto vio en los estudios analizados (440). No se encontraron reportes de disnea o calidad de vida, aunque algunos estudios describen disminución de síntomas de hipoventilación.

Si bien no se pregunta por la traqueostomía es interesante considerar que en pacientes con dependencia de ventilación mecánica que la requieren, se había considerado que esta afectaba la deglución, pero en una descripción de 7 casos de pacientes de 25.4±4 años con traqueostomía, se hizo una prueba con deglución de bolos de agua de tres tamaños diferentes antes y después de ella, observando que la mitad de los degluciones eran seguidas por inspiración. El tiempo de deglución fue menor y el número de degluciones por bolo fue menor luego de la traqueostomía que antes de ella (441).

Suresh (442) recomienda iniciar el BiPAP, pues el CPAP está indicado para vencer la obstrucción, pero como estos pacientes tienen hipoventilación por la disminución de fuerza en los músculos respiratorios van a requerir ventilación no invasiva. El BiPAP ofrece mayor presión para la inspiración con menor presión para permitir la espiración en pacientes con debilidad de pared y la presión espiratoria mantiene abierta la vía aérea al igual que la capacidad residual funcional.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

El único ensayo clínico que se encontró no responde totalmente la pregunta y en él no se ocultó la asignación aleatoria ni la intervención; sin embargo, por el desenlace de mortalidad que estaban evaluando no se espera que la afecte, pero si es posible que lo haga a los otros desenlaces. Al parecer no se presentaron cointervenciones diferenciales entre el grupo de intervención y del tratamiento convencional ni hubo pérdidas.

La mayor parte de los estudios eran observacionales, en centros especializados lo cual indujo en todos el sesgo de selección, fueron retrospectivos con las dificultades en la recolección y análisis de datos que esto plantea. En los estudios no explican con claridad que pacientes estaban bajo tratamiento con esteroides y esto puede confundir el efecto de los dispositivos en la mortalidad. La mayor parte de los estudios consultados median desenlaces intermedios no la mortalidad, otros miden la mortalidad pero reportan la proporción de muertes o los años de supervivencia siendo difícil combinar estas dos medidas en una tabla del programa GRADE.

Efectos adversos

Si bien con los dispositivos de presión positiva se pueden presentar sequedad bucal, congestión nasal, aerofagia, irritación ocular, laceraciones superficiales de piel, en los estudios revisados no se describen efectos adversos con el uso de VNI sea diurna o nocturna, excepto incomodidad para el paciente pero no se encontró una medición objetiva de esta. No se encontraron estudios que compararan la presencia de infecciones entre grupos que usaran o no los dispositivos para establecer su relación con la infección. Solo un estudio menciona que se preguntó por la disnea, pero junto con seis síntomas más y no se discriminó este síntoma en la publicación (437).

Antes de la aplicación de dispositivos de presión positiva habitualmente se interroga por la presencia de contraindicaciones para suministrarla con énfasis en bulas pulmonares susceptibles de ruptura, cirugías o traumas craneanos recientes que puedan permitir paso de aire al sistema nervioso central. Vianello y col. (443) reportaron dos pacientes con DMD con neumotórax asociado a ventilación no invasiva, esta complicación se produjo con ventiladores de volumen, que pueden generar una presión pico alta por volumen fijo. Mencionan que si bien esta complicación es infrecuente, se debe tener en mente, por lo tanto es importante advertir a los pacientes y cuidadores que si se presenta disnea o dolor torácico se debe considerar una urgencia y sospechar el neumotórax como causa.

No se encontraron descripciones de hemorragia traqueal con VNI, pero sí se menciona esta en pacientes con traqueostomía (437).

Balance entre beneficios y daños

No se encontraron reportes claros de disnea o calidad de vida, en algunos estudios describen disminución de los síntomas de hipoventilación. No se encontraron reportes de neumotórax ni de hemorragia de tráquea. Se encontraron datos respecto a mortalidad y este beneficio es el que fundamenta el análisis entre beneficios y daños. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones*.

Marcapaso diafragmático

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, la implantación de un marcapaso diafragmático comparado con no hacerlo, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a infección en el área de inserción a 6 meses y un año?

39. Recomendación	
No se recomienda la implantación de un marcapaso diafragmático en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria para reducir la mortalidad, mejorar la disnea y la calidad de vida. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓↓ ⊕○○○

Introducción

En la distrofia muscular de Duchenne (DMD) la alteración respiratoria llega a ser grave, lleva a requerimiento de ventilación mecánica y es causa de muerte. Para la respiración se usan tres grupos de músculos: los inspiratorios, los espiratorios y los relacionados con la tos, y en la DMD todos ellos se afectan. El marcapaso diafragmático se ha utilizado para evitar o retardar la necesidad de ventilación mecánica con presión positiva a largo plazo, en patologías como la lesión medular alta o la hipoventilación central, posteriormente su uso se ha extendido a otras como la esclerosis lateral amiotrófica; sin embargo, en esta última la implantación debe ser antes del estadio final de alteración respiratoria pues requiere fibras musculares funcionales en diafragma.

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la DMD y tratamiento con marcapaso diafragmático, se identificaron 526 estudios mediante búsqueda sistemática y de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* No se encontraron estudios que contestaran la pregunta, dos se referían a la respuesta pero solo de forma indirecta, uno es una revisión narrativa y el otro es observacional, no se identificó ningún ensayo clínico que pudiera responder la pregunta, ni una revisión sistemática.

Descripción y análisis de la evidencia

Los músculos de la respiración son activados por impulsos nerviosos provenientes del sistema nervioso central y conducidos por los nervios periféricos, se podría activar el diafragma con un marcapaso diafragmático o un marcapaso electrofrénico, pero para que funcionen efectivamente se requiere que los nervios frénicos y el diafragma estén intactos; sin embargo, se usan en pacientes con enfermedades que alteran la neurona motora como la esclerosis lateral amiotrófica, y algunos proponen uso en otras enfermedades neuromusculares (444). La implantación del marcapaso busca evitar o retardar la necesidad de ventilación mecánica con presión positiva a largo plazo vía traqueostomía, esto se puede evitar en casos de lesión medular, pero en la esclerosis lateral amiotrófica solo logra retardarla pues el deterioro progresivo de la neurona motora lleva a debilidad de los músculos respiratorios (444).

En el 2009 inició la implantación laparoscópica, previamente era abierta, de electrodos en los puntos motores del diafragma, esto se ha hecho en pacientes con lesión medular alta y con esclerosis lateral amiotrófica, en 2011 la FDA lo autorizó para esta última y se tiene la expectativa de uso en otras enfermedades neuromusculares (444).

Se ha reportado la implantación de 88 pacientes, 50 con lesiones medulares y 38 con esclerosis lateral amiotrófica, entre marzo del 2000 y Septiembre de 2007, según la FDA (*Food and Drug Administration*). En los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, por tener diafragmas más débiles identificados en cirugía, se requiere mayor estimulación para identificar el punto motor para la implantación. Onders y col. no describieron mortalidad perioperatoria incluso en pacientes con CVF menor de 50% de lo predicho, ni interferencia con marcapasos cardíacos en 10 pacientes que los tenían pero si describieron algunos casos de neumotórax (445).

En DMD el diafragma también se afecta y de hecho en estudios animales se ha planteado la factibilidad de trasplante diafragmático antes que marcapaso, por la ausencia de fibras musculares funcionales suficientes que se requieren para este dispositivo de acuerdo a lo que se conoce hasta el momento (446).

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Ningún estudio respondió la pregunta, solo hacían referencia al uso del marcapaso diafragmático en alteraciones neurológicas, en una que también debilita el diafragma y altera la respiración pero de forma diferente. No se encontraron descripciones, ni ensayos clínicos, ni otros tipos de estudios en que se usará el marcapaso diafragmático. Para el análisis final de la calidad de la evidencia no se tiene ningún estudio para evaluar el uso del marcapaso diafragmático en pacientes con DMD.

Efectos adversos
Onders y col. (445) describieron en los 88 pacientes que siguieron con marcapasos diafragmático la aparición de infección en dos, uno del grupo de lesión medular y otro del grupo de esclerosis lateral amiotrófica; neumotórax en 5 pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y no describieron la presencia de otros efectos adversos.

Balance entre beneficios y daños
No se sabe pues no es encontraron estudios que reportaran la implantación de marcapaso diafragmático en pacientes con DMD.

Dispositivos de ventilación en pacientes con distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a aparición de neumotórax ni a hemorragia de tráquea a un año?

40. Recomendación	
Se sugiere el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño para reducir la mortalidad, mejorar la disnea y la calidad de vida. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Introducción

Los pacientes con distrofia miotónica tipo 1 y 2 presentan alteraciones del sueño, la más frecuente es el síndrome de apnea hipopnea (447), que se observa en 69% de la tipo 1 y en 43% de la 2 (448). Los dispositivos de presión positiva no invasivos (CPAP: Presión positiva continua y BiPAP: Presión positiva binivel) son la primera línea de tratamiento para el síndrome de apnea hipopnea del sueño moderada y grave. Algunos de estos dispositivos (presión positiva binivel) son utilizados como ventilación no invasiva (VNI) en casa para diferentes enfermedades neuromusculares, pues la debilidad muscular genera un patrón restrictivo para la expansión del tórax. Sin embargo, además de las apnea obstructivas y centrales durante el sueño, en los pacientes con distrofia miotónica se observan otras alteraciones respiratorias diurnas y nocturnas, con varios factores contribuyentes: Debilidad de los músculos respiratorios, obstrucción de la vía aérea, disminución la expansibilidad torácica, pobre respuesta a la hipercapnia, con fallas del control respiratorio a nivel del sistema nervioso central, que llevan a hipoventilación. Estos pacientes están predispuestos a infecciones respiratorias frecuentes, riesgo de complicaciones respiratorias con la anestesia y de muerte por falla ventilatoria (449).

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia miotónica y uso de dispositivos de ventilación nocturnos, se identificaron 57 estudios mediante búsqueda sistemática, 29 por búsqueda manual y de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* De los estudios, 4 contestaron la pregunta, pero no se identificó ningún ensayo clínico. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

La evidencia del beneficio de la VNI a largo plazo en pacientes con distrofia miotónica es escasa, existe un estudio descriptivo de seguimiento de pacientes, con recolección de datos retro y prospectivo, en el cual se tomaron 16 pacientes remitidos a evaluación en un centro de referencia de alteraciones respiratorias, de ellos 3 no requirieron VNI al inicio ni en los 2.5 años siguientes de observación, pues su $PaCO_2$ y PaO_2 fueron normales. A 13 pacientes (6 hombres y 7 mujeres) con un rango de edad de 36 a 69 años (media 47.9) les iniciaron ventilación mecánica. Los síntomas reportados fueron: Somnolencia diurna (n=9), falta de aire (n=7), disrupción del sueño (n=2) y cefalea matinal (n=2). El patrón observado en la espirometría basal fue restrictivo. De los 13 pacientes, 12 reportaron al menos algún síntoma sugestivo de alteración respiratoria crónica: Somnolencia diurna, dificultad para respirar, cefalea matinal o insomnio. El soporte ventilatorio se indicó en cualquier paciente con síntomas de falla respiratoria e hipercapnia (o descompensación respiratoria aguda). Se incluyeron pacientes con falla respiratoria hipercápnica con $PaCO_2$ >49 mmHg (n=11), paro respiratorio que requirió intubación (n=1), hipoventilación nocturna con PCO_2 transcutáneo por encima de 56 mmHg (n=1). Todos los pacientes requirieron ventilación solo nocturna y se utilizó ventilación no invasiva (el que requirió intubación luego se pasó también a no invasiva) con ventiladores por presión o por volumen, mascara nasal o facial al inicio. De los pacientes tratados tres fallecieron, de los 10 restantes 8 reportaron mejoría del sueño y disminución de somnolencia diurna. El tiempo de tratamiento fue variable de 2 a 76 meses (media de 27 meses) y 5 pacientes recibieron tratamiento por más de 2 años (449).

En cuanto a los parámetros fisiológicos una vez instaurada la ventilación, se observó mejoría en la hipercapnia y en la hipoxemia: Un promedio de caída de $PaCO_2$ de 64.3 a 53.8 mmHg ($p<0.05$) y la PaO_2

pasó de un promedio de 53.0 a 65.3 mmHg p<0.05. En la reevaluación posterior se mantuvo la mejoría en los gases arteriales con un promedio de $PaCO_2$ de 52.4 mm Hg y PaO_2 de 59.0 mm Hg. La saturación de oxigeno promedio en la noche paso de 80.5 a 90.3% p<0.001, y se mantuvo por encima de 90.4%, mientras que la PCO_2 transcutánea durante la noche cayó de 59.3 a 41.4 mm Hg p<0.05, y en el seguimiento se mantuvo en 43.7 mmHg. El estudio sugiere que la ventilación no invasiva detiene el deterioro de la función respiratoria pues no hubo cambios significativos en la espirometría (VEF1, CVF) ni en las presiones máximas bucales durante la reevaluación (449). Se aplicó la versión corta de la escala de calidad de vida SF-36 y se comparó con sujetos control sanos, mencionan que el estado emocional es similar en ambos grupos a pesar del deterioro en la función física, debido a la debilidad muscular en los pacientes con distrofia miotónica. Los autores no mencionan magnitudes de esta comparación y precisan que esta información es limitada pues desafortunadamente los pacientes no completaron una evaluación pretramiento que permita afirmar beneficio en la calidad de vida (449).

Se debe tener en cuenta la selección del tipo de mascara pues por la debilidad de los músculos faciales es frecuente que con mascara nasal haya fugas bucales, por lo cual se utilizan las oronasales o faciales. Así como la educación y acompañamiento debido a los cambios cognitivos y emocionales propios de la enfermedad. En cuanto a la adherencia al tratamiento se observó menor adaptación de los pacientes con distrofia miotónica (uso promedio 6.3 h/noche) comparado con pacientes que requirieron ventilación por síndrome pospolio (8 h/noche) (448).

Se encontró otro estudio (450) donde se siguieron 20 pacientes con enfermedades neuromusculares, de los cuales seis tenían distrofia miotónica (entre 29 y 43 años de edad), fueron evaluados por alteración del sueño, con fatiga, somnolencia diurna e insomnio, Después de realizarles polisomnografía y prueba de latencias múltiples de sueño, se les ofreció usar BiPAP por máscara nasal. En cuanto a la medición de somnolencia se toman dos datos: La somnolencia diurna subjetiva medida con la escala de Epworth que va de cero a 24 y que considera la presencia de somnolencia excesiva con puntaje igual o mayor a 10 y la somnolencia objetiva mediante la prueba de latencias múltiples de sueño en la cual un puntaje menor de 8 confirma la somnolencia excesiva. En los pacientes con distrofia miotónica se reportó un puntaje alto en la escala de Epworth, al inicio fue de 12 a 18 (media de 15.6); y después de 12 a 14 meses de tratamiento la escala bajó a puntajes de 8 a 14 (media de 10.2). Aunque hubo discordancias entre la medición objetiva y subjetiva de la somnolencia en el grupo total, la somnolencia evaluada con la prueba de latencias múltiples tuvo valores iniciales entre 6 y 8 minutos (media de 7.13) y pasó a valores de 8 a 12.5 minutos (media 10.7) postratamiento. La saturación de oxigeno inicial para distrofia miotónica fue de 80 a 85% (media 8.3%) y luego de 12 a 14 meses de tratamiento subió a valores entre 89% a 93% (media 91.3%). El tiempo medio de seguimiento para todos los participantes fue 3.5 años (rango 30 meses a 5 años). Tres de los pacientes continuaban con somnolencia a pesar del uso del BiPAP, lo cual sugiere que la somnolencia en distrofia miotónica tiene además un componente originado en alteraciones del sistema nervioso central. Como la selección no fue al azar sino en pacientes que consultaron a un centro especializado, esto puede llevar a sesgo de selección, no hay claridad si los tratamientos de los pacientes además del dispositivo eran diferentes o no, no hubo cegamiento y hubo una perdida en el seguimiento.

La evaluación de los pacientes con distrofia miotónica y alteración respiratoria se ha documentado la utilidad del polisomnograma para determinar el momento en el cual se debe iniciar la ventilación, al detectar

que de 11 pacientes (6 hombres y 5 mujeres) con edad promedio de 42.7 años, con alteración restrictiva moderada a grave (3 de ellos con falla respiratoria) todos presentaban apneas e hipopneas centrales e hipoventilación alveolar, con fragmentación y baja eficiencia del sueño. De ellos, 6 fueron llevados a BiPAP, pero no se estudiaron desenlaces de mortalidad, disnea ni calidad de vida (451).

En estudio aleatorio (452) de pacientes con enfermedades neuromusculares y alteraciones de la pared torácica, se observó que los pacientes sin ventilación desarrollan la hipercapnia diurna y síntomas progresivos. Aunque en este estudio no se incluyeron pacientes con distrofia miotónica, sí hubo 11 pacientes con distrofias o miopatías y concluye que la hipoventilación nocturna aun sin hipercapnia diurna es una indicación para ventilación no invasiva en casa.

En otros países a partir de los pocos estudios en distrofia miotónica y por la experiencia en otras enfermedades neuromusculares, se considera por consenso que la ventilación no invasiva en casa se debe ofrecer a los pacientes con hipoventilación nocturna sintomática o con hipercapnia diurna. Recomiendan considerar oximetría nocturna o polisomnografía cuando haya síntomas de hipoventilación nocturna (453). En el tratamiento de síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño moderada a grave, en población general, está indicada la presión positiva continua, con mayor número de estudios con CPAP que con BiPAP; sin embargo, esta recomendación no está basada en estudios de mortalidad sino en unos que midieron calidad de sueño, función cognitiva, tiempo de reacción, somnolencia, energía y vitalidad (454). Jenkinson y col. (455) en un estudio de población general en 107 hombres con apnea del sueño, asignados aleatoriamente a recibir CPAP en presión subterapéutica vs CPAP a presión adecuada, encontraron disminución de somnolencia en la escala de Epworth con el tratamiento, desde una media de 155 a 7, mientras que los subtratados solo pasaron de 15 a 13 $p<0.0001$. En el test de mantenimiento del alerta los tratados pasaron de 2.5 a 32 minutos y los subtratados de 20 a 23 minutos $p<0.005$. En el cuestionario de calidad de vida SF-36 los puntajes en estado mental, la medida de energía y vitalidad el efecto también fue significativo con medidas de 1.68 (tratados) vs 0.97 (subterapéutico) $p<0.0001$.

De la evidencia a la recomendación

En síntesis no se encontró evidencia directa sobre los desenlaces planteados de mortalidad, disnea y calidad de vida en pacientes con distrofia miotónica y apnea del sueño. Sin embargo, los estudios concluyen que el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño sí son útiles para mejorar la hipoxemia y la hipercapnia y para mantener la fuerza muscular respiratoria medida con espirometría, además de mejorar la somnolencia diurna subjetiva y objetiva.

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

La mayoría de los estudios son descriptivos de grupos de pacientes, solo uno reportó mortalidad. La medición de la calidad de vida es descrita de forma superficial en un estudio en el cual no se comparó a pacientes que usaban el dispositivo con quienes no, y hubo pérdidas de datos en la evaluación de calidad de vida. Se encontró un estudio observacional pero con sesgo en la selección por ser en una institución de alta

especialización y no fueron claros en los tratamiento con otros medicamentos que recibían los pacientes para saber si el efecto encontrado fue por el uso de los dispositivos o por otros tratamientos. Por todo lo anterior no se consideró el análisis GRADE para los artículos revisados para esta pregunta.

Efectos adversos

Existen reportes de neumotórax asociado a VNI en pacientes con distrofias musculares: Choo-kang describió un caso de neumotórax recurrente asociado a VNI en un paciente de 26 años con una distrofia muscular sin determinar el tipo de distrofia (456). Vianello (457) reportó dos pacientes con distrofia muscular de Duchenne con neumotórax asociado a ventilación no invasiva, utilizando ventiladores de volumen. En los estudios que analizaron la respuesta a dispositivos respiratorios en distrofia miotónica (449-451) no se reportaron hemotórax ni hemorragia traqueal. En el de Nugent (449) fallecieron tres pacientes después de estar utilizando VNI, pero por causas diferentes: uno por falla cardiaca a los cinco años, otro por vólvulos recurrente del sigmoide mas bronconeumonía a los tres meses y otro por falla respiratoria a los cinco meses, este último al parecer por falta de adherencia al tratamiento. En este mismo estudio cuando reportan menor adherencia a la ventilación que pacientes con síndrome pospolio, lo atribuyen a obstrucción nasal, dificultad para dormir con el equipo y falta de mejoría de la somnolencia diurna; sin embargo, lo utilizaron más de 4 horas que es lo que se considera el tiempo mínimo de efectividad terapéutica. Guilleminault y col. (450) reportan que sus pacientes no tuvieron laceraciones de piel ni irritación ocular crónica, aunque advierten que estos se pueden presentan.

Balance entre beneficios y daños

Se tiene información de los beneficios de estudios descriptivos y no se encontró reporte de neumotórax, ni hemorragia traqueal, esto fue lo que fundamentó la toma de la decisión.

Terapia respiratoria en distrofia muscular de Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, hacer terapia respiratoria comparada con no hacerla, reduce la mortalidad y la frecuencia de infección respiratoria y mejora la calidad de vida y la disnea en un año?

41. Recomendación	
Se sugiere utilizar un protocolo de asistencia de la tos, según el estado pulmonar funcional de cada caso, basado en la medición de pico flujo de tos y/o la presión espiratoria máxima y los síntomas respiratorios para disminuir las hospitalizaciones y complicaciones en pacientes con distrofia muscular de Duchenne o Becker. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○
42. Recomendación	
Se sugiere la implementación de terapia de reclutamiento de volumen pulmonar, desde el inicio del descenso de la capacidad vital forzada por debajo del 50% de lo predicho en pacientes con distrofia muscular de Duchenne o Becker. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Introducción

Los pacientes con distrofia muscular de Duchenne o Becker, pueden tener complicaciones a nivel respiratorio a lo largo de su vida, algunos de ellos confluyen en alteraciones a nivel de la funcionalidad pulmonar y su capacidad vital, conllevando diagnóstico comórbido de restricción pulmonar y la necesidad de tratamientos complementarios y clasificación de dicha patología. A pesar de ser una causa mayor de mortalidad, existe inadecuada alerta frente a las posibilidades de apoyo diagnóstico y tratamiento, hoy se cuenta con mayor y mejor posibilidad de intervenir de manera más oportuna y agresiva, por lo cual es esencial brindar mejor información al paciente y su familia, relacionado con una posible insuficiencia respiratoria. En las enfermedades neuromusculares, la debilidad muscular respiratoria progresiva, da como resultado un proceso de hipoventilación y los desórdenes secundarios en la pared torácica (escoliosis y pacientes con distrofia en fase tardía), muestran una disminución de los volúmenes torácicos y expansión limitada del tórax, conllevando un fenómeno restrictivo ventilatorio.

Fundamentación de la evidencia

Se encontraron 48 artículos, y se revisaron la totalidad de resúmenes. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se descartaron 39 por no responder la pregunta, se usaron 9 artículos relevantes para realizar las recomendaciones en esta pregunta. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

La evidencia encontrada se basa en que la mayoría de los pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne o Becker, no notan la disminución de la fuerza muscular respiratoria, hasta el punto que su tos ya no es efectiva, y una infección viral respiratoria, puede conllevar a tos crónica o neumonía. Las medidas de función respiratoria y de fuerza muscular respiratoria, permiten a los clínicos predecir que pacientes, requerirán asistencia ventilatoria o técnicas especiales para toser. La seguridad de la respiración e higiene efectiva de la vía aérea es crítica para los pacientes con DMD para prevenir atelectasias y neumonía.

Birnkrant (458) describe en el consenso de expertos del *American College of Chest Physicians*, donde se revisan las recomendaciones para el tratamiento y seguimiento en pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne, en las etapas de anestesia y sedación, preoperatoria, operatoria y postoperatoria, describiendo los siguientes puntos:

Pre quirúrgico

- • Asistencia de soporte en entrenamiento para tos mecánica y manual sí se encuentran los siguientes hallazgos:
- Medida de Presión Máxima Espiratoria <60 cm H2O
- Medida de Pico flujo tusígeno <270 L/min
- Interconsulta por Cardiología, Nutrición y Gastroenterología.

Intraoperativa

- Evaluación continua de SPO2 y en lo posible los niveles de dióxido de carbono (capnografía o PCO2 transcutánea o arterial)

- Evaluar Capacidad vital forzada (FVC) preoperatoria lo cual define según los autores:
- sí es <50% de lo predicho Riesgo y si es <30% de lo predicho Alto Riesgo de asistencia ventilatoria durante la inducción o recuperación de anestesia o sedación.

Postquirúrgico

- Si FVC <50% en paciente intubado, considerar uso de Ventilación con presión positiva No invasiva (NPPV) en el postoperatorio y fuertemente recomendado para los pacientes con FVC <30% o con uso crónico de NPPV.
- Usar asistencia para tos mecánica y manual si: Medida de Presión Máxima Espiratoria <60 cm H2O o Medida de Pico flujo tusígeno <270 L/min
- Vigilancia de aquellos pacientes en riesgo de alteraciones cardiovasculares y monitoreo de aspectos nutricionales, gastrointestinales y pulmonares en todo el postoperatorio.

Ishikawa y Bach (459) publican un artículo de revisión de tema, donde describen la historia los aditamentos de ventilación mecánica, invasiva y no invasiva, los aportes de los diferentes autores desde 1948 con el pulmón de hierro hasta los sistemas de asistencia mecánica de la tos. Además describe la fisiopatología respiratoria de los pacientes con falla o insuficiencia respiratoria, quienes padecen trastornos neuromusculares y la evaluación clínica recomendada en ellos. Finaliza con la descripción de los objetivos del tratamiento a largo plazo, con la necesidad de mantener la función de distensión de la pared torácica y pulmonar y promover el normal desarrollo de las mismas en los niños, mantener la ventilación alveolar normal y maximizar el pico flujo. Evitar los episodios de Falla respiratoria aguda, hospitalizaciones y posponer el uso de traqueotomía. Intentar llevar pacientes intubados o canulados a Ventilación no invasiva y a Asistencia Mecánica de la tos. Los objetivos primarios de la terapia de expansión pulmonar son: incrementar la CV (capacidad vital) y maximizar el CPF (Pico flujo tusígeno) y recomiendan el apoyo con asistencia para inspiración máxima (*air stacking*) para evitar los cambios en la pared torácica, como *pectum excavatum* y promover el crecimiento pulmonar (459).

Se sugiere el uso de ventiladores de presión abdominal intermitente (*exsuflation belts*) en asocio con técnica de respiración de tipo Glosofaríngea, lo cual aumenta el Volumen corriente de 300 ml inclusive hasta 1200 ml (459).

La asistencia a los músculos espiratorios aumenta el flujo pico para tos, lo cual se describió con los siguientes hallazgos: el CPF asistido por entrenamiento de inspiración máxima fue de 4.3±1.7 L/s, mientras que, en los no asistidos fue de 2.5±2 L/s en pacientes de 12 años o más (2). En niños mayores la incapacidad para generar 160 L/m de CPF indica obstrucción de la vía aérea superior, debido a disfunción muscular bulbar. Para lo cual sugieren el uso de Asistencia mecánica para la tos, siendo posible su uso desde los 11 meses de edad, si se tiene un periodo de acostumbramiento, y entre los 2.5 y 5 años los niños son capaces de cooperar (459).

Simmonds (460) describe la historia natural de las enfermedades neuromusculares, insistiendo la necesidad de adaptación a la Ventilación no invasiva, en aquellos pacientes con DMD y síntomas de hipoventilación nocturna o en sueño, especialmente aquellos que tienen una PCO2 nocturna mayor a 6.5 kPa.

En artículo (461) publicado como una revisión del apoyo respiratorio a pacientes con DMD, describe que los pacientes con Pico Flujo de tos (CPF) <a270 L/min, se benefician de uso de maniobras para asistir la tos, y que aquellos con una presión máxima espiratoria (MEP) <a45 cm H2O, tendrán una tos no efectiva, y eso predice la necesidad de usar técnicas de asistencia para tos.

La revisión de Kravitz (461) describe la necesidad de implementar medidas de tos asistida y movilización de secreciones respiratorias, con técnicas como: la respiración glosofaríngea, uso de bolsa máscara de re inhalación, uso de máquinas de asistencia de insuflación y exsuflación automáticas, y el apoyo con personal entrenado para su asistencia en las técnicas complementarias de la fase espiratoria de la tos; no describe una diferencia entre las técnicas de apoyo, relacionadas con su preferencia de uso por eficacia, describe usar una a dos veces al día dichas técnicas en los pacientes con DMD indicados. El uso de la fisioterapia torácica, con apoyo en percusión manual o asistida es controversial y no está completamente establecido según Kravitz.

Se realiza una descripción del uso de la máquina de asistencia de tos por Tzeng y Bach (462), en protocolo, sí el paciente esta asintomático y tiene un CPF y/o MEP normales, no es mandatorio el uso del dispositivo; si el paciente presenta CPF <270 L/min y/o MEP <60 cm H2O los autores sugieren el uso de la asistencia mecánica 1 o 2 veces al día; sí el paciente presenta una infección viral aguda, incremento de secreciones y SPO2 normal, aumentar la frecuencia de uso de la máquina de asistencia para tos a cada 3 o 4 horas al día; sí la SPO2 del paciente disminuye <95% o los síntomas empeoran se debe aumentar la frecuencia de uso de la asistencia inclusive hasta cada 10 o 15 minutos, según tolerancia del caso y hasta conseguir mejoría de los niveles de oxigenación y sus síntomas.

La publicación (463) realizada en 2004 por la sección de pediatría de Asociación Americana de Tórax, promulgo un consenso de expertos para describir y afianzar la posición de especialistas en el área de neumología, neurología y enfermería. Finder en su artículo de revisión describe las declaraciones puntuales de ese grupo de expertos, donde soportan el uso de la técnica manual asistida de tos y no avalan el uso de las compresiones torácicas de alta frecuencia, por no ser significativamente positivas. Además el comité soporta el uso de máquina de insuflación-exsuflación mecánica en pacientes con tos deteriorada. El comité de la ATS refiere que no avala el uso de entrenamiento de músculos respiratorios para pacientes con DMD, por considerarlo de riesgo para el paciente, ante la deficiencia de óxido nítrico y los datos publicados conflictivos respecto a su eficacia.

Se encontraron 2 estudios de mejoría de las variables de función pulmonar. En uno de ellos, los autores, describen un incremento de la CV de 15% a 42% inmediatamente después de tratar 67 pacientes con disnea obstructiva y un 55% de incremento de CV en los pacientes con desórdenes neuromusculares, luego del uso de asistencia mecánica para tos (459).

Mckim (464), realizó un estudio retrospectivo de evaluación a largo plazo del efecto del reclutamiento de volumen pulmonar, sobre la capacidad vital forzada en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, con maniobras a través de uso de bolsa máscara oral de re inhalación 2 veces al día, en 22 casos, resultando en una disminución de la caída en la CVF luego de instituir la terapia de reclutamiento, la diferencia fue de 4.2% del valor predicho en el año (IC 95% 3.5 -4.9; P<.000), representa una mejoría del 89% en la tasa anual de deterioro de la CVF.

De la evidencia a las recomendaciones

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

Todos los estudios fueron de tipo observacional: cohortes, casos y controles y series de casos, principalmente; además de 3 reportes de consenso de expertos, ninguno de ellos metaanálisis, 1 solo estudio de revisión sistemática de la literatura.

Efectos adversos

Se reportaron complicaciones tras el uso de apoyo de terapia respiratoria con aparato de insuflación exsuflación mecánica, para la tos, con los siguientes signos: distensión abdominal, nauseas, bradicardia y taquicardia.

Balance entre beneficios y daños

Los efectos adversos descritos por el apoyo respiratorio, para prevenir complicaciones secundaria a hipoventilación o disminución en la efectividad de la tos, son escasos y menores, por lo tanto no relevantes. Se considera debe realizarse una recomendación a favor de la institución del apoyo respiratorio en pacientes con Distrofia muscular de Duchenne o Becker.

Rehabilitación

Ejercicio Terapéutico

¿En pacientes con distrofia muscular el ejercicio de fortalecimiento excéntrico, isométrico, isotónico o el aeróbico comparado con el cuidado usual, mejora la independencia funcional en actividades diarias (básicas e instrumentales) a uno y tres años?

43. Recomendación	
Se recomienda la realización de ejercicios de fortalecimiento submáximos y aeróbicos dentro de límites confortables en los pacientes con distrofias musculares para preservar la independencia funcional. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯
44 . Recomendación	
No se recomienda la realización de ejercicios de alta resistencia, ni los excéntricos en los pacientes con distrofias musculares. *Recomendación fuerte en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓↓ ⊕⊕◯◯
45. Recomendación	
Se recomienda evitar la inmovilidad prolongada en todos los pacientes con distrofias musculares para preservar la independencia funcional. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯

Introducción

La debilidad y la fatiga son dos síntomas comunes en las distrofias musculares. Las modalidades de ejercicio que se han utilizado en pacientes con distrofia muscular son los de fortalecimiento que pueden ser de alta resistencia (con cargas cercanas a 1 Repetición Máxima –1RM-) o submáximos en los cuales se utilizan repeticiones con un porcentaje determinado de 1RM (usualmente 60%-80%), estos ejercicios se pueden realizar en forma isométrica –manteniendo la contracción muscular en una determinada posición articular-, isotónica –manteniendo una resistencia externa dinámica constante mientras se realiza el movimiento articular- o excéntrica –en la cual se realiza una elongación controlada del músculo contra una resistencia dada-, y los ejercicios aeróbicos que pretenden mejorar la capacidad cardiovascular mediante el movimiento de grandes grupos musculares hasta lograr un 65% de la Frecuencia Cardíaca Máxima (FCM) calculada para el paciente. Los pacientes con distrofia muscular a menudo llevan un estilo de vida sedentario, no solo por su enfermedad sino porque incluso se les recomienda no realizar ejercicios intensos por la posibilidad de empeorar el daño muscular en unas fibras cuyo sarcolema no provee suficiente estabilidad mecánica para tolerar el ejercicio, por lo cual se ha pensado que las contracciones musculares durante el ejercicio pueden acelerar la progresión de la enfermedad. La recomendación de no hacer ejercicio crea un círculo vicioso de desacondicionamiento y ganancia de peso que aumentan la discapacidad. En el cuidado usual de estos pacientes se suelen realizar ejercicios de estiramiento para prevenir las contracturas.

Fundamentación de la evidencia

Para esta pregunta se realizó una búsqueda para todos los tipos de distrofias incluidas en esta guía: distrofia muscular de Duchenne, Becker, miotónica, facioescapulohumeral y de cinturas. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se identificaron 253 artículos mediante búsqueda sistemática y búsqueda de expertos, de estos, 19 contestaban la pregunta: dos revisiones sistemáticas, tres ensayos clínicos y 14 estudios observacionales. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción de la evidencia

Distrofia muscular de Duchenne (DMD):

Tres estudios realizados en población con DMD fueron identificados. Dos reportes de casos y un reciente ensayo clínico. El primer estudio reportado en esta población fue realizado en 1979, evaluó el ejercicio de fortalecimiento isocinético submáximo realizado en cuatro niños con DMD. No se reportaron efectos secundarios negativos con mejoría inicial en la fuerza muscular, pero luego declinaron ambas piernas (la pierna entrenada y el control) con la progresión de la enfermedad (465). El otro reporte es el caso de una mujer de 55 años con signos y síntomas de DMD, portadora del gen para la enfermedad. Los resultados indican que alcanzó mayor fuerza después de un programa de ejercicio con resistencia máxima concéntrica-excéntrica, tres días a la semana durante 12 semanas (466). El estudio "*No use is disuse*" (467) es el primer ensayo clínico exploratorio, controlado con asignación aleatoria en niños con DMD, para examinar si el entrenamiento con bicicleta asistida es factible, seguro y beneficioso. Los resultados sugieren que es posible disminuir el deterioro debido al desuso mediante el entrenamiento con bicicleta asistida en piernas y brazos en niños ambulantes y en silla de ruedas. Treinta niños (edad media 10.5±2.6 años, 18 que podían caminar y 12 dependientes a la silla de ruedas) fueron asignados a la intervención (n=17) o al grupo control (n=13). Después de 24 semanas, la puntuación total en la Medida de la Función Motora (MFM) se mantuvo estable en el grupo de intervención, mientras que disminuyó significativamente en el grupo control (Δ=4.9, intervalo de confianza del 95%=2.2 a 7.6). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en la Prueba Asistida de 6 minutos de bicicleta (A6MCT). Evaluaron signos de sobreesfuerzo como: dolor muscular excesivo durante el entrenamiento, dolor muscular prolongado después del ejercicio, malestar severo durante o después del entrenamiento y fatiga extrema (escala OMNI>6).No se observaron efectos adversos graves.

La GPC actual específica para DMD recomienda alentar al paciente para que realice actividad física apropiada en las fases pre-sintomática y ambulatoria temprana, los expertos recomiendan ejercicios de fortalecimiento sub-máximo o de baja resistencia y desaconsejan los ejercicios de alta resistencia o los excéntricos (468-469).

Distrofia miotónica:

Cinco estudios fueron identificados en población con distrofia miotónica (470-474). Dos de ellos fueron ensayos clínicos controlados, realizados en 1995 (470) y en el 2011 (471) respectivamente. En el primero involucraron 30 pacientes: 15 sometidos al entrenamiento y 15 como controles, sin evidenciar diferencias estadísticamente significativas luego del programa de ejercicio, en los desenlaces de fuerza, resistencia, pruebas funcionales y actividades de la vida diaria. En el segundo se incluyeron 35 pacientes con distrofia miotónica tipo 1, dieciocho sujetos realizaron la intervención con ejercicio y diecisiete fueron el grupo

control. No encontraron diferencias significativas en las pruebas cronometradas realizadas; además en la escala de calidad de vida SF-36, solo encontraron diferencias estadísticamente significativas en la sub-escala de salud mental, pero a favor del grupo control. Por el contrario de los estudios controlados, los estudios observacionales encuentran resultados a favor del ejercicio. Tollbäck y col. (472) en 1999, observaron6 pacientes después de un programa de entrenamiento de alta resistencia de 12 semanas. Los autores concluyen una mejoría en la fuerza muscular sin observar ningún efecto secundario negativo. En el estudio de Orngreen y col. (473) con 12 pacientes sometidos a entrenamiento aeróbico por 12 semanas, encuentran mejoría en el auto-reporte en actividades de la vida diaria, con aumento en la VO_2 máxima (pre 32.5 y pos 37.3 $p<0.03$), la potencia en watts (154 a 171 $p<0.03$) estadísticamente significativos y sin que existieran cambios en la CPK.

En el estudio de Missaoui (474) toman 20 pacientes con distrofia miotónica y los vinculan a 15 sesiones de rehabilitación de 2 horas (incluyen estiramiento, fortalecimiento, equilibrio, resistencia) durante 6 semanas luego del cual se observó mejoría en la escala de equilibrio de Berg pre 44.35 (*9.14*) y post 48.1 (*9.76*) $p<0.001$; en la prueba de alcance funcional pre 11 (*8.6*) post 15.57 (*10*) <0.01; y en la prueba cronometrada de *get-up and go pre* 12.05 (*7.55*) post 9.52 (*4.03*) <0.05.

La combinación de ejercicios de fuerza con ejercicios aeróbicos en la distrofia miotónica tipo 1, no muestra ningún daño, pero no hay evidencia para concluir que ofrece beneficios.

Distrofia facioescapulohumeral:

Solo un estudio fue identificado. Olsen y col. (475), observan 8 pacientes con DFEH y 7 controles sanos, luego de un entrenamiento de 12 semanas en cicloergómetro, se evidenció mejoría en la VO_{2max} en 16% $p<0.002$, en la capacidad de trabajo en watts de 17% $p<0.002$, sin cambios en la CPK $p<0.08$ ni en la histología muscular. También mencionan una mejoría en el auto-reporte para actividades de la vida diaria. En el consenso internacional de expertos del 2010 (476) concluyen que el ejercicio con pesos o resistencia moderados no son perjudiciales para pacientes con distrofia facioescapulohumeral y que el ejercicio aeróbico puede mejorar la fuerza y la condición cardiovascular.

Distrofia de cinturas y Becker:

En pacientes con distrofia de cinturas (DCM) y Becker, se encontraron 3 estudios, todos estos fueron estudios observaciones (477-479). Sveen y col. en el 2008 (477), toman 11 pacientes con distrofia muscular tipo Becker y los someten a un entrenamiento similar al del estudio de Orngreen (473), con seguimiento extendido a un año, muestran mejoría en la VO_2 máxima 47%±11% $p<0.05$, en la fuerza muscular 13%-40% $p<0.05$, en el desempeño en actividades de la vida diaria, sin cambios en el tejido graso o magro, la ecocardiografía o las pruebas de función pulmonar. En el 2013 Svenn (478) emplea dos protocolos: de baja intensidad y de alta intensidad, en un grupo de 8 pacientes con distrofia muscular (6 cintura miembro y 2 Becker) encontrando mejoría en la fuerza y resistencia en el bíceps y el cuádriceps, pero sin cambios en la escala *Sickness Impact Profile* en cuanto a calidad de vida y funcionalidad. En un estudio realizado con 9 pacientes con distrofia de cinturas tipo 2 se observó mejoría en la potencia luego de entrenamiento con cicloergómetro por 12 semanas, sin aumentos significativos en la CPK o cambios en la morfología muscular (479).

La EFNS *Guideline Task Force* para el diagnóstico y manejo de la DCM (480), concluye que el papel del ejercicio sigue siendo controvertido para estos tipos de distrofia, pero las guías básicas para otros tipos de distrofia alientan a realizar ejercicios suaves dentro de límites confortables para el paciente y evitar la inmovilidad prolongada.

Estudios en población con diferentes distrofias:
Los estudios de Kilmer (481) y Andersen (482) toman grupos de pacientes con diferentes distrofias (miotónica, facioescapulohumeral, de cinturas y Becker) y los someten a programas de ejercicio de alta intensidad o de tipo excéntrico, encontrando aumento en la CPK y disminución de la fuerza luego de la intervención.

En la revisión sistemática con la colaboración Cochrane del 2010 (483) se analizan tres ensayos clínicos completamente heterogéneos y de forma separada: El primero comparó el efecto del entrenamiento de fuerza vs ningún entrenamiento en 36 personas con distrofia miotónica. El segundo ensayo comparó el entrenamiento de fuerza vs ningún entrenamiento, ambos combinados con albuterol o placebo, en 65 personas con distrofia muscular facioescapulohumeral. El tercer ensayo comparó la combinación de entrenamiento de fuerza y ejercicios aeróbicos en comparación con ningún entrenamiento en 18 personas con miopatía mitocondrial. Los autores concluyen que en la distrofia miotónica y distrofia muscular facioescapulohumeral, el entrenamiento con fuerza de moderada intensidad no parece hacer daño, pero no tampoco hay evidencia suficiente para concluir que aporta beneficios.

Gianola y col. (484) en reciente revisión sistemática del 2013, analiza finalmente tres ensayos clínicos con asignación aleatoria y dos estudios cuasi-experimentales, con una muestra de 242 pacientes: 52% con distrofia facioescapulohumeral, 32% distrofia miotónica y 16% con Duchenne. Fueron asignados a ejercicio con variabilidad de estrategias comparadas con ninguna intervención, o cuidado usual sin ejercicio. El tiempo de seguimiento fue también variable en todos los estudios, siendo un mínimo 12 semanas y hasta durante 52 semanas en uno de estos. Concluyen que no hay evidencia estadísticamente significativa a favor del ejercicio en los desenlaces de fuerza muscular (Diferencia de medias=4.18, IC 95% -2.03 - 10.39; p=0.91), ni en la resistencia (Diferencia de medias= 0.53, IC 95% –1.11-0.05; p=0.26).

Estudios cuya intervención incluyen los movimientos pasivos, ejercicios de estiramiento y/o posicionamiento articular:
En 1984, Williams y col. (485) observan 69 pacientes con DM de Duchenne de los cuales 43 sin intervención quirúrgica se sometieron a ejercicios de estiramiento comparados con 26 llevados a cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles. En el seguimiento entre 2 y 6 años se observó que el tratamiento conservador en el mejor de los casos solo disminuyó la progresión de la deformidad. En el grupo quirúrgico se observó que la deformidad tiende a recurrir pero que el procedimiento puede permitir varios años de beneficio. Solo reportaron como complicación el retardo en la cicatrización en un paciente.

Tres revisiones Cochrane han examinado ejercicios de estiramiento y movimientos pasivos para el tratamiento y prevención de las contracturas. Las tres revisiones concluyeron que las intervenciones no aumentaron la amplitud de movimiento articular (486-489). No es claro si los movimientos pasivos difieren del estiramiento. Quizás un movimiento cíclico proporcionado por las manos de los terapeutas

proporciona un estímulo mecánico distinto que el proporcionado por el estiramiento. La primera revisión (486) examinó el movimiento pasivo continuo posterior a la artroplastia total de rodilla. Concluyó que los efectos son demasiado pequeños como para ser clínicamente importantes. En la revisión sistemática de Katalinic y col. (487) se evalúan los estiramientos en sujetos con lesiones neurológicas, reportado en otro artículo adicional al de Cochrane (488). Identificaron 25 ensayos clínicos con asignación aleatoria, en los cuales solo el estudio de Hyde del 2000 (489) en pacientes con DMD fue reportado. Esta revisión concluyó que los estiramientos regulares no tienen beneficios clínicos importantes en movilidad articular, dolor, espasticidad, limitación en la actividad en la población con evento cerebrovascular, parálisis cerebral, lesión medular o trauma cerebral. No se concluyó ningún resultado para en pacientes con DMD. En la tercera revisión sistemática sobre este tema, Prabhu y col. en el 2013 (490) evalúan el efecto del movimiento pasivo en articulaciones afectadas, solo dos ensayos clínicos fueron identificados y realizados en población con lesión medular y en población con demencia. No se encontró evidencia suficiente para realizar una adecuada estimación de la efectividad de este tipo de intervención.

Estudios realizados en población sana coinciden con los anteriores. Halbertsma y col. (491-492) evaluaron sujetos sanos. El primero incluyó 14 sujetos comparando ejercicios de estiramiento contra no hacerlos, los autores concluyeron que los ejercicios de estiramiento no hacen que los isquiotibiales acortados sean más largos o menos rígidos, sino que solo influencia la tolerancia al estiramiento. El segundo estudio realizado en 17 sujetos, luego de 5 pruebas de estiramientos pasivos no encontraron diferencias significativa en las variables de rigidez o extensibilidad muscular pasiva ($p>.05$) y que concluyeron que el efecto agudo del estiramiento pasivo repetido de los isquiotibiales cortos es despreciable.

En la revisión sistemática de Harvey (493) con sujetos sanos sin contracturas significativas en articulaciones y que no estuvieran afectadas por trauma, cirugía o enfermedad. Cuatro de los estudios fueron considerados con calidad moderada, mientras que el resto fueron de baja calidad. El resultado combinado de los cuatro estudios de calidad moderada sugieren que el estiramiento regular aumenta los arcos de movimiento (aumento medio del arco=8°; IC 95% 6°-9°) por más de un día después de terminar el estiramiento y que los efectos de este son mayores en músculos sin extensibilidad limitada.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

La mayoría de los estudios son series de casos en los cuales al paciente se le miden unos parámetros que luego se comparan después del entrenamiento, pero sin un grupo de control. Algunos de los estudios controlados utilizan controles sanos o la otra extremidad del paciente. Los seguimientos son a corto plazo –en general 12 semanas-, incluyen más pacientes con distrofias musculares de lenta progresión que las de rápida progresión como Duchenne. Vinculan pacientes con mejores condiciones clínicas –que aun puedan caminar o realizar los ejercicios- y no se menciona la evidencia en los que tienen enfermedades en estadios más avanzados. Ninguno de los desenlaces identificados fueron los desenlaces de nuestra pregunta. La mayoría de los desenlaces tienen que ver con fuerza o resistencia y no se utilizan mediciones de calidad de vida o desempeño que permitan establecer si estas ganancias de fuerza repercuten en la independencia

funcional del paciente. Con la evidencia disponible, no puede hacerse una recomendación clara con relación al ejercicio isométrico vs isotónico.

Efectos adversos

En los estudios realizados con ejercicio de baja intensidad no se reportó aumento de enzimas musculares –CPK o mioglobina- como medida indirecta del daño de la fibra muscular en pacientes con distrofia miotónica, de cinturas, Becker, facioescapulohumeral (472, 478, 482-483). En los estudios con ejercicios de alta intensidad se reporta aumento de la CPK, disminución de la fuerza o mialgias, siendo más notorios en pacientes con distrofinopatías que en los otros tipos de distrofias. En ambas revisiones sistemáticas no se reporta el aumento de dolor o fatiga (483-485). *Ver Anexo 10. Tablas GRADE de evaluación de la calidad de los estudios.*

Balance entre beneficios y daños

En el seguimiento a corto plazo solo se reportan posibles daños por aumento de las enzimas musculares y, en algunos casos, de fatiga y mialgias. Por lo tanto a corto plazo, la ganancia de fuerza o de resistencia obtenida puede ser útil para el paciente. No es claro el papel del ejercicio a largo plazo. No sabemos si los beneficios se mantengan en el tiempo o que puedan tener consecuencias perjudiciales y empeorar el daño muscular. La efectividad de los ejercicios de estiramiento es desconocida de acuerdo a la evidencia encontrada.

Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas

OTP y ORTP vs tratamiento expectante

¿En niños con distrofia muscular que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la ortésis tobillo-pie (OTP) o la ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) comparadas con el tratamiento expectante, son más efectivas para preservar la capacidad de caminar de forma independiente y mejorar la calidad de vida a uno y tres años?

46. Recomendación	
Se sugiere el uso de ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) en niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha, con el fin de prolongar el tiempo de bipedestación, la marcha asistida y reducir la gravedad de la escoliosis. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Introducción

Las ortésis han sido usadas en muchas enfermedades neuromusculares, especialmente en los niños con distrofia muscular de Duchenne para tratar de prolongar la marcha cuando el niño empieza a necesitar asistencia de elementos externos. Tanto las ortésis tobillo pie (OTP) o AFO de su sigla en inglés (*ankle foot orthoses*), como las ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) o KAFO de su sigla en inglés (*knee ankle foot orthoses*) se han utilizado para tratar de asistir la marcha o prevenir las contracturas. Las ORTP son frecuentemente usadas después de procedimientos quirúrgicos en los miembros inferiores, especialmente alargamientos del tendón de Aquiles o de la banda iliotibial y transferencias tendinosas como las del tibial posterior y

pueden ser de gran ayuda en las etapas tardía de ambulación y en la no ambulatoria temprana para ayudar a ponerse de pie y a la ambulación limitada con fines terapéuticos.

Existen algunas dudas sobre la posibilidad de que las ortésis realmente permitan una marcha funcional en los niños y algunos piensan que es más sensato iniciar el entrenamiento en una silla de ruedas para asistir una movilidad funcional; sin embargo, otros consideran que con las ortésis es posible prolongar el tiempo de marcha y evitar el uso de la silla de ruedas por algunos años.

Fundamentación de la evidencia
Se identificaron 27 registros mediante búsqueda sistemática y de referencias extraídas de la Guía de práctica clínica de Bushby (494) y mediante búsqueda manual. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se evaluaron en texto completo 10 estudios que cumplieron las características de la pregunta, finalmente 6 fueron incluidos en el análisis. Se excluyeron cuatro estudios, uno porque no contestaba la pregunta, otro por ser un reporte de caso y dos porque incluían férulas nocturnas cuyo desenlace principal era evitar las contracturas. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia
Se incluyeron 6 estudios en el análisis: una revisión sistemática publicada en el año 2000 y cinco estudios observacionales, principalmente series de casos. No se encontraron estudios con OTP. Toda la población identificada en los estudios fueron sujetos con DMD.

Ortésis rodilla- tobillo- pie (ORTP)

Estudios que evaluaron la Marcha independiente:
La revisión sistemática realizada por Bakker y col. (495) evaluó la efectividad de las ORTP en pacientes con DMD en diferentes etapas de la enfermedad (incluyeron pacientes en silla de ruedas entre 1 y 18 meses; pacientes incapaces de caminar de forma independiente; incapaces de pararse por más de media hora al día; capaces de pararse de forma independiente pero con capacidad limitada para caminar y sujetos que aún estaban ambulantes). La revisión incluyó 9 estudios, de los cuales 3 eran series de casos, 4 eran estudios no controlados y 2 eran estudios controlados, ninguno con asignación aleatoria, para un total de 484 sujetos tratados con ORTP entre 6 y 17 años. Esta revisión muestra alta heterogeneidad en los estudios identificados: Diversidad de los desenlaces en términos de marcha (ambulación), tipo de ortésis usada, los procedimientos quirúrgicos realizados, la duración de los periodos de entrenamiento y en la duración del uso de las ORTP. Las ORTP evaluadas fueron de cuatro tipos: 1. ortésis largas rígidas, con barras dobles, bloqueo de rodilla y limitación en el movimiento del tobillo; 2. Ortésis con banda proximal en cuero, soportes isquiáticos, bloqueos en las rodillas y ligera flexión de las mismas; 3. ortésis larga en acero con resorte en la rodilla y ángulo ajustable en el tobillo y 4. Ortésis larga (sin otra descripción adicional). La mayoría de los pacientes tenían cirugía de los miembros inferiores, tales como liberación de la banda iliotibial o fascia lata, alargamiento del tendón de Aquiles, tenotomía del tendón de Aquiles, liberación de flexores de la cadera, recto femoral, del sartorio, trasferencias del tibial posterior y liberación del tensor de la fascia lata, pero 24 pacientes no tuvieron ninguna intervención quirúrgica. Las cointervenciones incluyeron ejercicios de movilidad activa y pasiva, férulas nocturnas y ayudas para la marcha. Aunque un programa de rehabilitación fue mencionado por todos los autores, no describieron su contenido ni el tiempo necesario para completar

el programa. Los períodos de entrenamiento estuvieron en un rango de 17 a 56 días y la duración del uso de ortésis fue de 14 horas a la semana o todo el día.

El porcentaje de éxito en siete estudios se calculó como el porcentaje de pacientes no completamente dependientes a una silla de ruedas después de períodos de uno a tres años. La Mediana del porcentaje de éxito de tratamiento después un año fue de 75.1 (rango 58.6-92.8), después de dos 47.9 (rango 22.7 a 85.7) y después de tres años 24.3 (rango 4.5-29). La mediana del porcentaje de marcha independiente fue de 24 meses (rango 19.2-32.6), para marcha asistida de 36.2 meses (rango 0-90) y para la habilidad de estar de pie 50.5 meses (rango: 31.5-58.6). Se reportaron también efectos sobre las contracturas y la escoliosis como medidas de resultado, pero la extracción fue imposible por falta de datos o porque la progresión de contracturas fue expresada de manera diferente en los estudios seleccionados. Los autores concluyen que el uso de ORTP puede prolongar la marcha asistida y la bipedestación, pero es incierto si puede prolongar la marcha funcional, es decir, la marcha independiente sin necesidad de otro tipo de asistencia con elementos externos. Los niños que más se benefician son los que tienen menor velocidad en su deterioro y que son capaces de tolerar las cirugías y están bien motivados.

El estudio de Ziter y col. (496) utilizó ORTP en 17 pacientes con DMD en el momento en que perdieron la deambulación independiente. Con las ortésis, siete pacientes (41%) se convirtieron en ambulatorios eficaces y se beneficiaron enormemente de los aparatos, cuatro (23%) tuvieron resultados dudosos y seis pacientes (35%) fueron considerados fracasos. Concluyen que las ortésis pueden ayudar a algunos de estos pacientes a mantener la marcha independiente.

Heckmatt y col. (497) evaluaron 57 niños con DMD entre 6 y 13 años, que estaban a punto de perder la capacidad de caminar o la habían perdido recientemente, después de utilizar ORTP livianas. Del total, 47 caminaron bien y de forma independiente con sus ortésis, logrando una buena estabilidad y confianza, durante el seguimiento 20 continuaron ambulantes y los otros 27 habían dejado de caminar en un intervalo entre 8-48 meses. Mencionan que la prolongación de la marcha impidió el desarrollo de escoliosis, contracturas articulares y deformidades y también benefició a los niños psicológicamente.

Estudios que evaluaron la aparición y severidad de la escoliosis:
Rodillo y col. (498) evaluaron 93 niños entre 6 y 12 años con DMD y que usaban ORTP después de pérdida de la deambulación. Concluyen que la escoliosis fue menos grave en los 20 niños (22%) que andaban en sus ortésis más allá de los 13 años de edad que en los que dejaron de caminar en sus ortésis antes de los 13 años. También hubo un rápido deterioro de la escoliosis entre las edades de 13 y 15 años en niños que habían dejado de caminar en sus ortésis antes de cumplir los 13 años, mientras que los niños de la misma edad que eran ambulantes en sus ortésis más allá de 13 año mostraron una tasa mucho más lenta de deterioro. Concluyen que sus resultados sugieren que caminar en las ortésis más allá de la edad de 13 años impide la rápida progresión de la escoliosis entre 13 y 15 años de edad.

Kinali y col. (499) reportaron una serie de 123 niños con DMD, de los cuales 96 (78%) usaron ORTP y fueron seguidos por 10 años aproximadamente. En este estudio se evalúo el uso de ORTP en relación con la aparición y gravedad de la escoliosis a los 17 años. Se encontró que la edad de pérdida de la marcha estuvo inversamente relacionada con la gravedad de la escoliosis a los 17 años ($p<0.005$). Hubo una relación

positiva entre la edad de inicio de la escoliosis y la edad en la que se pierde la marcha independiente (r=0.43, p<0.0001) o con ORTP (r=0.46, p<0.0001). Concluyen que cada año de aumento en la deambulación con ORTP reduce la gravedad de la escoliosis en el final de la pubertad por una fracción de 5.7 veces.

Estudio que evaluó la percepción del paciente y la familia con las ORTP:
Garralda y col. (500) describieron la percepción de los pacientes con distrofia muscular y sus familias a través de cuestionarios de ajuste psiquiátrico: *Strengths and Difficulties Questionnaire* (SDQ) en los niños y *General Health Questionnaire* (GHQ) para los padres. El SDQ incluye 25 ítems en cinco dominios: 1) los síntomas emocionales, 2) problemas de conducta, 3) la hiperactividad o falta de atención, 4) problemas para relacionarse y 5) comportamiento social. El GHQ tiene 28 preguntas con 4 subescalas: síntomas somáticos, ansiedad e insomnio, depresión y disfunción social. Fueron entrevistados 17 padres y 9 niños entre 8–18 años. Los resultados sugieren que cuando se les adaptan las ORTP, los padres lo relacionan como un signo de deterioro de la enfermedad y les recuerda los sentimientos experimentados en el momento del diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, la mayoría expresan una actitud positiva y dos terceras partes estaban satisfechos con el uso de las ORTP. Hay un alto riesgo psiquiátrico detectado en los niños - 2/17 - (12% sobre un 10% esperado) y en los cuidadores - 7/17 (41% sobre un 20-30% esperado). No se describen resultados en términos de tiempo de prolongación de la marcha ni calidad de vida directamente.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Se encontraron muy pocos estudios y todos con una calidad baja. La revisión sistemática tiene alta heterogeneidad incluyendo estudios muy diferentes, con diversidad en el tipo de ORTP usadas y en los desenlaces utilizados, por lo que sus conclusiones se deben tomar con cuidado. No se describen desenlaces relacionados con la calidad de vida en los artículos encontrados.

Efectos adversos
Es posible un riesgo de alteraciones psiquiátricas en los niños y padres cuando se inicia el uso de las ORTP. No se reportan otros efectos adversos en los estudios identificados.

Balance entre beneficios y daños
Los estudios identificados sugieren que las ORTP prolongan el tiempo de marcha sin necesidad de estar completamente dependientes a una silla de ruedas hasta por tres años, al igual que la capacidad de bipedestación y marcha con asistencia. También parece que pueden prolongar el tiempo de aparición y la gravedad de la escoliosis.

En general, hay evidencia de aceptación en los familiares y los niños con el uso de las ORTP, pero con necesidad de preparación psicológica y seguimiento psiquiátrico en caso de ser necesario.

Se debe tener presente que el uso de las ORTP está generalmente asociado a la necesidad de una cirugía previa en los tejidos blandos de los miembros inferiores de estos pacientes. En la revisión sistemática

descrita solo 24 pacientes de los 484 incluidos no requirieron cirugía, y aunque no se describen los riesgos y las complicaciones relacionados con estos procedimientos quirúrgicos, este aspecto se debe tener presente al momento de tomar la decisión con respecto al uso de las ORTP.

Silla de ruedas

¿En pacientes con distrofia muscular con alteración de la marcha, el uso de silla de ruedas eléctrica comparada con la silla de ruedas manual, mejora la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), la calidad de vida y el funcionamiento ocupacional a uno y tres años?

47. Recomendación	
Se recomienda el uso de silla de ruedas manual en pacientes con distrofia muscular siempre y cuando tengan postura adecuada en sedente y la fuerza necesaria en miembros superiores para propulsarla; con el fin de mantener la independencia en la ejecución de las actividades de la vida diaria. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○
48. Recomendación	
Se recomienda el uso de silla de ruedas con motor en pacientes con distrofia muscular en el momento que no puedan impulsar la silla de ruedas manual y tengan un control postural deficiente, con el fin lograr semi-dependencia en la ejecución de las actividades de la vida diaria. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○
49. Recomendación	
Se recomienda en pacientes con distrofia muscular examinar previamente la factibilidad de la prescripción de la silla de ruedas de acuerdo al transporte y las condiciones de la vivienda. Evaluar la funcionalidad, determinar las necesidades de cada paciente y realizar seguimiento periódico a la prescripción de la silla de ruedas. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Introducción

Las características clínicas de las distrofias musculares conllevan, en determinado momento de la enfermedad, a emplear ortésis que faciliten y prolonguen la marcha o sillas de ruedas como única alternativa para los desplazamientos y aditamentos para asistir la ejecución de las actividades de la vida diaria. La decisión de cuando usar la silla de ruedas manual así como cuando hacer la transición a una eléctrica es un tema de debate en la actualidad. Sin embargo, independientemente del tipo de silla de ruedas que se elija inicialmente, la mayoría de niños con DMD finalmente requieren una silla de ruedas eléctrica (501). Generalmente en la fase no ambulatoria temprana (9-11 años) se inicia el uso de la silla de ruedas por las caídas recurrentes, la pérdida de la alineación postural en bípedo y la dificultad para los cambios de posición. A medida que la enfermedad progresa y la debilidad de los miembros superiores dificulta la propulsión de la silla de ruedas manual, se cambia a la eléctrica (aproximadamente, entre los 14 a 15 años), lo que brinda la posibilidad de realizar desplazamientos sin asistencia de otra persona. Existen otros factores a considerar en el uso de la silla de ruedas tales como la independencia para realizar las actividades básicas cotidianas y de la vida diaria y mantener los roles ocupacionales propios de la edad (502-503).

Fundamentación de la evidencia

Para contestar esta pregunta se efectuó una búsqueda con los términos de distrofias musculares y sillas de ruedas; entre la búsqueda sistemática y la búsqueda manual se identificaron 116 artículos, pero solo dos

artículos estaban relacionados con la pregunta y no se identificaron ensayos clínicos que evaluaran ambas sillas de ruedas ni en población con DM ni en otras poblaciones. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Adicional a estos estudios se encontraron dos guías de expertos y una revisión narrativa. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

El primer estudio es una serie de 95 pacientes en silla de ruedas con una edad promedio de 15.9±4.4 años pertenecientes a un centro de cuidado de larga estancia en Japón (504). Los autores comparan varios resultados con los estadios de discapacidad de acuerdo a Swinyard; esta clasificación se divide en ocho criterios: el estadio uno es cuando el paciente tiene una deambulación en marcha de "pato" y una marcada lordosis; los otros criterios van describiendo los hitos más relevantes en relación a los desplazamientos y asistencia a medida que va progresando la enfermedad hasta llegar al estadio 8: cuando el paciente está en cama, no puede realizar sus actividades de la vida diaria y requiere máxima asistencia. El 46% de la población del estudio utilizaba silla de ruedas manual y el 54% (51 pacientes) usaban silla de ruedas eléctrica. La edad y los estadios de discapacidad (Swinyard et al) de los pacientes de la silla de ruedas eléctrica fue más alta que la de los pacientes con silla de ruedas manual (13±4.2 años vs. 18.4±4.5 años; estadio 5.8±0.8 vs. 7.5±0.6).

Otro de los resultados es el análisis de los patrones de propulsión de silla de ruedas en 25 pacientes. El primer patrón es el uso de ambos miembros superiores de una forma efectiva; el segundo es una propulsión antero-posterior del tronco como mecanismo compensatorio de la debilidad de los miembros superiores; el tercero es de flexión lateral del tronco y el cuarto es un patrón muñeca-mano. Encontraron que la edad y el estadio de discapacidad de Swinyar, aumentó desde el patrón 1 al 3, y el tiempo para cubrir 5 metros fue más largo. En los pacientes con patrón muñeca-mano fue imposible propulsar una silla de ruedas una distancia de 5 m. En relación a la prescripción de la silla de ruedas eléctrica sugieren realizarla cuando el paciente se encuentre en el estadio seis de los criterios de Swinyard, a la edad de 14 a 16 años aproximadamente.

Guerette y col. (505) realizaron una encuesta sobre las prácticas más comunes en la prescripción de la silla de ruedas con motor en los estados Unidos, para determinar las razones principales por las cuales no recomendar una silla de ruedas eléctrica y las causas por las cuales no la reciben a pesar de ser prescrita. Los resultados se resumen en la tabla 23 y tabla 24.

Tabla 23. Razones principales para no recomendar una silla de ruedas eléctrica

Resumen de factores
1. Factores cognitivos (es decir, los niños no entienden mentalmente cómo controlar la silla de ruedas)
2. Factores de comportamiento (por ejemplo, falta de juicio, comportamiento inadecuado con mal uso a la silla)
3. Factores físicos (es decir, el niño no es físicamente capaz de controlar la silla de ruedas)
4. Los factores familiares (es decir, resistencias de la familia para usar la silla de ruedas)

Tabla 24. Razones principales para no aceptar una silla de ruedas eléctrica

Razones principales por las que la silla de ruedas eléctrica no es recibida después de recomendarse
1. Financiación (por ejemplo, la solicitud de la silla de ruedas es negada por terceros pagadores)
2. La falta de apoyo a la familia (por ejemplo, la familia no desea la silla de ruedas para el niño)
3. Problemas de transporte (por ejemplo, la familia del niño no tiene la forma de transportarla.
4. Ambiente en el hogar inaccesible.

En la revisión narrativa de Diego M. Chaustre y Willington Chona de la Universidad Militar Nueva Granada en Bogotá (501), recomiendan una silla de ruedas manual liviana durante la fase ambulatoria temprana. En la fase ambulatoria tardía, una silla manual ultraliviana, con asiento y espalda sólido, con soportes laterales para mantener el alineamiento espinal, evitar la progresión de escoliosis y, adicionalmente, apoyapiés en neutro para así evitar deformidades. En la etapa no ambulatoria temprana, una silla de ruedas manual con asiento y espaldar personalizados y sistema de basculación como una condición previa a la formulación de silla de ruedas eléctrica.

Se recomienda el uso de silla de ruedas manual si el paciente tiene la coordinación y fuerza suficientes de los miembros superiores, además agarres, control de tronco, resistencia, habilidades para cambiar de posición o de manejar la presión. Se recomienda la silla de ruedas eléctrica cuando la habilidad para caminar o propulsar la silla de ruedas manual en distancias cortas se ha perdido y su uso podría promover el desempeño psicosocial, facilitar la integración educativa y la independencia (503).

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

Los estudios identificados son observacionales y no responden con la pregunta. No se identificó ningún ensayo clínico que evaluara la silla de ruedas manual vs la eléctrica.

Efectos adversos

Algunos efectos adversos mencionados incluyen dificultad para agarrar al paciente por la parte de atrás para realizar una trasferencia. Ocasionalmente la ropa del paciente queda enganchada en la silla de ruedas o el cuidador sufre laceraciones al manejar el paciente con la silla de ruedas eléctrica (504). La accesibilidad en silla de ruedas eléctrica de espacios diferentes a la casa puede ser difícil.

Con el uso de la silla de ruedas con motor Richardson y col. (506) identificaron en el primer año de uso que 24% tenían dificultades en su manejo y en el segundo año 19%. El 38% de los pacientes requirieron elementos de soporte en el primer año, los más frecuentes fueron inclinación de la silla, asiento especial, apoyapiés y apoyo cefálico; el 34% de los pacientes requirieron en el segundo apoyapiés, apoyo o soporte cefálico; 41% de los pacientes solicitaron elementos de soporte tales como inclinación de la silla, silla

especial, soporte lateral, cojín aductor**.** Al final del estudio 66% de los pacientes requirieron elementos de soporte. Entre los aspectos funcionales, se encontró en el primer y segundo año de seguimiento que cuatro pacientes (13.7%) presentaron dificultad para comer, requiriendo una bandeja, y problemas en los cambios de posición y respiración, respectivamente.

Balance entre beneficios y daños

El uso de la silla de ruedas es inminente en la distrofia muscular, la evidencia describe con mayor detalle en la de Duchenne. La transición entre una silla de ruedas manual y eléctrica es necesaria por la progresión de la enfermedad. Si el paciente requiere una silla de ruedas eléctrica antes de indicarla, se deben tomar en consideración varios aspectos: el económico, el familiar, el del paciente (afectación cognitiva) y el de la movilización (falta de transporte acondicionado para silla de ruedas, características del terreno, barreras arquitectónicas, entre otros) (501).

Para indicar el uso de una silla de ruedas eléctrica se deben tener en cuenta los factores contextuales, como determinantes en su prescripción. Si el paciente no es candidato para su uso, los autores proponen una silla con potencia en llantas o asistida, la cual facilita su propulsión en terrenos irregulares. En la fase ambulatoria tardía, cuando la afectación de los miembros superiores sea muy grave, el uso de la silla de ruedas eléctrica con controles no convencionales activados con la lengua, los ojos o sistemas infrarrojos puede ser de utilidad.

Intervención Psicosocial

Estrategias de terapia familia e Intervención psicológica

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, la intervención psicológica comparada con el cuidado usual, disminuye la ansiedad, la depresión y mejora la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, las estrategias de terapia de familia comparadas con el cuidado usual, disminuyen la ansiedad, la depresión y mejoran la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

Recomendación	
Se recomienda una intervención psicológica en los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores para prevenir la depresión, mejorar la salud mental y los síntomas relacionados con la enfermedad. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯
Recomendación	
Se recomiendan estrategias de terapia familiar en los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores para la buena adaptación del niño o adulto, el ajuste psicosocial y la función familiar. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯

Introducción

Existe un aumento en el riesgo de alteraciones emocionales, problemas comportamentales (507) y sociales en los niños con DM; siendo los síntomas más comunes la depresión y el aislamiento social. El impacto que implica el diagnóstico de distrofia muscular y la discapacidad que genera, afecta no solamente a la persona que presenta esta enfermedad, sino al grupo familiar y, muy especialmente, a los cuidadores. Las investigaciones demuestran que la distrofia muscular de Duchenne (DMD) causa una alteración significativa en la vida del cuidador primario, con consecuencias sobre la calidad de vida de los padres, aislamiento social y mayores niveles de estrés y depresión (508). Se ha reportado que los padres de niños con DMD tienen mayor probabilidad de sufrir un episodio depresivo mayor, al ser comparados con un grupo control de padres de niños sanos, y también ha reportado que estos padres presentan mayores niveles de estrés, menor autoestima y una percepción de tener menor control sobre sus vidas (509). Hasta 60% de los padres de niños con DMD experimentan preocupación frecuente por la salud física de sus hijos y hasta 45% la reportan por la salud emocional de los mismos. En vista de que la tercera parte de los padres están en riesgo de sufrir un episodio depresivo mayor, comparado con 4% en la población general, de que son frecuentes las dificultades entre la pareja y que los hermanos sanos de los niños con DMD también pueden tener alteraciones psicológicas, se hace necesaria la implementación de estrategias de apoyo y garantía de acceso a los profesionales de la salud mental en intervenciones psicológicas o terapias de apoyo familiar (508). Sin embargo, no es claro si estas intervenciones son eficaces para prevenir y mejorar las alteraciones propias de la población con DM.

Fundamentación de la evidencia

Para la primera pregunta se identificaron 464 registros mediante la búsqueda sistemática, la manual y las referencias extraídas de una guía de práctica clínica y otros estudios. Solo cuatro estudios finalmente fueron incluidos en el análisis: tres revisiones sistemáticas y un estudio descriptivo. Para la segunda pregunta se identificaron 91 registros mediante la búsqueda sistemática y búsqueda manual. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Solo cinco estudios se incluyeron en el análisis: una revisión sistemática y cuatro estudios descriptivos en población con DMD. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Intervención psicológica:

Plante y col. (510) en una revisión sistemática identificaron 125 estudios que evaluaban intervenciones psicológicas realizadas en niños y adolescentes con enfermedades crónicas: fibrosis quística, diabetes, VIH, enfermedad de células falciformes y enfermedades neuromusculares. Los estudios fueron analizados usando las modificaciones de *Society Pediatric Psychology* (SPP). Los grupos de soporte emocional, los grupos psicoeducativos, ni los "campamentos de verano" cumplieron el mínimo de los criterios SPP para eficacia. Los grupos multifamilia dentro de los grupos de soporte y adaptación fueron evaluados como eficaces para la reducción de los síntomas y el funcionamiento psicosocial en niños y adolescentes con diabetes y asma. Estos grupos incluyen habilidades como funcionamiento y comunicación familiar, monitoreo y tratamiento de los síntomas físicos. Los tipos de intervenciones son: grupos de niños/adolescentes solamente, grupos de niños/adolescentes con grupos de pacientes y grupos multifamilia con muchas familias juntas. Los llamados grupos de reducción de síntomas, cuyo objetivo es reducir o eliminar los síntomas físicos a través de un cambio de comportamiento, han demostrado también efectividad en el conocimiento y tratamiento de la enfermedad.

La revisión sistemática de Cochrane de 2004 (511) buscaba determinar si las intervenciones psicológicas previenen la depresión en niños y adolescentes, y encontró resultados alentadores a favor de estas, a pesar de la baja calidad metodológica de los ensayos clínicos identificados. Los autores concluyen que las intervenciones psicológicas especificas fueron efectivas en comparación con la no intervención, con una reducción significativa de las puntuaciones en las escalas de calificación de la depresión (Diferencia de medias estandarizada, DME=-0.26, IC 95% -0.40 a -0.13) pero no las intervenciones universales (DME=-0.21, IC 95% -0.48 a 0.06), con un efecto significativo mantenido en los datos agrupados (DME=-0.6, IC 95% -0.36 a – 0.15).

Eccleston y col. (512) en otra revisión de la colaboración Cochrane de 35 ensayos clínicos controlados, evaluaron la eficacia de las terapias psicológicas para padres de niños o adolescentes con enfermedades crónicas como padecimientos dolorosos, cáncer, diabetes mellitus, asma, lesión cerebral traumática, enfermedades inflamatorias del intestino, enfermedades de la piel o trastornos ginecológicos. En ocho estudios en dolor crónico con 512 participantes, los autores reportan que en todos los tipos de terapias psicológicas, mejoraron significativamente los síntomas de los niños con inmediatamente después del tratamiento (DME=-0.29, IC 95% -0.55 a -0.03). En todos los padecimientos médicos, la terapia cognitivo-conductual mejoró significativamente los síntomas del niño (DME=-0.25, IC 95% -0.44 a -0.06) y la Terapia de Resolución de Problemas, mejoró también significativamente el comportamiento de los padres (DME=-0.22, IC 95% -0.38 a -0.06) y la salud mental de los mismos inmediatamente después del tratamiento (DME=-0.27, IC 95% -0.53 a -0.02). No hubo otros efectos después del tratamiento o en el seguimiento.

Imura (513) reportó la descripción de varias intervenciones para explorar el apoyo psicológico adecuado en los pacientes y padres con DM, concluye que el asesoramiento individual fue eficaz para apoyar la salud mental de los pacientes; sin embargo, se deben adaptar a las condiciones físicas de los pacientes. Menciona que el grupo de apoyo a corto plazo para los miembros de la familia fue útil para compartir información y preocupaciones sobre la crianza de niños. Las entrevistas con los pacientes adultos revelaron que hubieran querido saber acerca de su enfermedad mientras eran niños.

Terapia de Familia:

Eccleston y col. (512) en una revisión sistemática de ensayos clínicos mencionada previamente, no encuentran diferencias estadísticamente significativas con los estudios que incluían la terapia de familia evaluando el comportamiento y la salud mental de los padres, el comportamiento del niño o la discapacidad, el síntoma primario del niño y la función familiar en población con enfermedades crónicas, pero sin incluir estudios con DM.

Fee y Hinton (514) evaluaron factores para la adecuada adaptación en un muestra de 146 niños con DMD usando el puntaje total del *Child Behavior Checklist* (CBCL). Encuentran que el aumento de redes sociales y la disminución del estrés en los padres contribuyeron positivamente a la buena adaptación del niño, mientras que el grado de severidad clínica individual como la edad, el uso de silla de ruedas y el coeficiente intelectual –IQ- verbal; fueron variables que no influyeron en el desenlace. Por lo tanto, concluyen que proveer oportunidades para las amistades, el apoyo social y el ajuste de los padres ayuda en la capacidad de recuperación de los niños, asegurando que puedan vivir bien, incluso con las cargas significativas asociadas con la enfermedad.

En otro estudio (515), 126 padres taiwaneses de niños con DMD completaron cuestionarios con el objetivo de identificar mediadores que influyeran en la función familiar después del diagnóstico. Se concluyó que la fortaleza familiar mediante la energía y el uso de recursos, el compromiso, desafío y control favorecen la función familiar.

Reid y Renwick (516) reportaron que el nivel de estrés experimentado por la familia predice el grado de ajuste psicosocial del adolescente con DMD (R2=0.38 p=0.0003). Estos resultados subrayan la importancia de un enfoque holístico con estas familias.

En abril del 2008, se realizó un taller con quince participantes, representando a padres y clínicos de Holanda, Canadá, Reino Unido y Estados Unidos con el fin de analizar mecanismos facilitadores en el ajuste de las familias al diagnóstico de DMD (508). La publicación resume las experiencias de los padres y clínicos, al igual que da recomendaciones. Concluyen que las clínicas para enfermedades neuromusculares deben incluir en su equipo a un profesional de salud mental (trabajador social, psicólogo o enfermera con adecuado entrenamiento) u otros profesionales, que puedan indagar sobre el ajuste emocional de los padres en cada visita clínica, acompañar el proceso del duelo y educar a los padres sobre la normalidad de algunas experiencias experimentadas y la forma en que estas pueden ser vividas, además de brindar la posibilidad a los padres de discutir sus sentimientos y experiencias dolorosas en cada visita. Puede ser más cómodo para los padres poder hacer esto sin la presencia de sus hijos, y por esto el equipo clínico debe desarrollar estrategias para poder ofrecer estos espacios y, en algunos casos, tener disponibilidad en sus agendas para llamadas telefónicas. La consejería se debe presentar como una opción, y a los padres que manifiesten síntomas de una depresión u otra psicopatología se les debe poder remitir a psicoterapia o consulta psiquiátrica.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
La calidad de la evidencia para las dos preguntas es en general baja. Se identificaron dos revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados, pero relacionadas con enfermedades crónicas en las cuales no se incluyeron estudios en población con distrofia muscular. Los demás estudios fueron descriptivos. Para ambas preguntas no se encontró ningún estudio que evaluara los desenlaces de ansiedad, calidad de vida y la relación de pareja.

Efectos adversos
No se reportan efectos adversos con las intervenciones evaluadas en los estudios analizados.

Balance entre beneficios y daños
Los estudios identificados son de baja calidad, revisiones sistemáticas realizadas en otras poblaciones y la mayoría estudios descriptivos, que aunque no responden adecuadamente la pregunta, son evidencia de la importancia y la necesidad de un acompañamiento psicológico individual y familiar. No se reportaron riesgos con las intervenciones psicológicas o la terapia familiar.

En general, es posible que la mayoría de los clínicos y los pacientes estén de acuerdo con las intervenciones evaluadas. Es posible que el acceso a la información sobre la enfermedad sea un gran desafío, ya que a menudo no saben cómo hacer las preguntas correctas y, en particular, algunas poblaciones vulnerables pueden experimentar dificultades para asistir a la adaptación emocional de su niño con discapacidad y no tienen al alcance estos servicios (516). Los beneficios con estas intervenciones son relevantes, pues cuando la familia está debidamente educada, los pacientes y padres pueden ser activos participantes en las decisiones de vida o muerte, haciendo más fácil la toma de decisiones en procedimientos y conductas (517).

Estrategias lúdicas y recreativas vs fisioterapia

¿En pacientes con distrofia muscular las estrategias lúdicas y recreativas comparadas con fisioterapia, mejoran la capacidad de caminar en forma independiente, la calidad de vida y el bienestar emocional?

52. Recomendación	
No se sugieren las estrategias lúdicas o recreativas en los pacientes con distrofia muscular para mejorar la capacidad de caminar en forma independiente y la calidad de vida. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia baja.*	↓? ⊕⊕◯◯

Introducción

Se ha reportado que los niños con Distrofia Muscular de Duchenne, presentan mayores dificultades psicosociales comparados con aquellos sin discapacidad; siendo importantes intervenciones que mejoren la participación social y actividades recreativas (518). El uso de terapias recreacionales, alternativas y medicina complementaria la DMD y de Becker parece ser alto y está influenciado por la duración de la enfermedad, la educación y los ingresos económicos (519). Existen reportes sobre el potencial de las terapias recreativas para mejorar la calidad de vida niños con enfermedades crónicas. La terapia recreacional entendida como el proceso sistemático con un propósito, consiste en la evaluación, planificación, implementación de programas de recreación terapéutica que beneficien la salud de los participantes, el estado funcional, el desarrollo personal y la calidad de vida (518). Diversas actividades dentro de la terapia recreativa, incluyen habilidades para el ocio, actividades sociales y con animales (520). No obstante, se desconoce si estas intervenciones son realmente efectivas en los pacientes con distrofia muscular. La mayoría de la evidencia es de baja calidad y la motivación de los padres en este tipo de terapias está influenciada por publicidad y promoción de la prensa que pueden crear falsas expectativas en procedimientos altamente costosos (521).

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 328 estudios, 4 se incluyeron en la introducción y finalmente 9 en el análisis. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia. Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Terapia Recreativa en Distrofia Muscular de Duchenne:

Parkyn y Coveney (522) describieron la experiencia de 12 niños con distrofia muscular junto con sus padres, en el grupo llamado "MD Mafia", el cual tiene como objetivo reducir el aislamiento social y ofrecer oportunidades sociales y recreativas para los niños y adolescentes con distrofia muscular mediante reuniones cuatro veces al año. Concluyen que aquellas intervenciones terapéuticas que se centran en

las interacciones sociales son beneficiosas para mejorar la independencia en determinados grupos de adolescentes que sufren de aislamiento social debido a una discapacidad física grave.

Terapia Recreativa en padecimientos crónicos de la infancia y adolescencia:
A 115 pacientes entre 10 y 18 años con diabetes, cáncer o artritis reumatoidea juvenil se les aplicó el *Kidscreen* ocho semanas antes y después de la participación en un campamento de recreación terapéutica. Se estableció como grupo control a niños con los mismos diagnósticos pero que no asistieron al campamento. Los resultados demuestran cambios en 27.8% de los niños y adolescentes en al menos una de las subescalas de *Kidscreen*, independientes del tipo de enfermedad, edad, sexo y experiencia en campamentos previos. Encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (antes y después del campamento) en dos sub-escalas: bienestar físico y auto percepción (523).

En un estudio observacional, 1032 pacientes mayores de 12 años con trauma requimedular recibieron recreación terapéutica (RT) durante la hospitalización y un año después de la lesión. Los autores encontraron que actividades de RT se asocian con un retorno a una vida productiva y saludable después de la lesión (524).

García Villamisar y col. (525) evaluaron un programa de ocio en grupo por un año, en 37 participantes de 17-39 años diagnosticados con Trastorno del Espectro Autista (TEA) comparados con 34 adultos con TEA (en lista de espera) de edades 24-38 años. Hubo una disminución significativa en las puntuaciones globales de los niveles de estrés de los participantes a lo largo del estudio y se produjo un aumento significativo en los cuatro factores de calidad de vida que se midieron (satisfacción, independencia, competencia e interacción social), así como en la puntuación total para la calidad de vida desde el inicio hasta el final de la intervención 12 meses más tarde. En contraste, el grupo control no mostró mejoras significativas relacionadas con el estrés o la calidad de vida.

Terapia o actividades asistidas por animales (TAA/AAA) en padecimientos crónicos de la infancia y adolescencia:

En la revisión sistemática de Selby (526) se exploró la efectividad de las intervenciones biosicosociales que implican equinos en poblaciones con enfermedades crónicas o diferentes problemas de salud. No se identificaron ensayos clínicos aleatorios, se analizaron 12 estudios de los cuales dos presentaron un nivel moderado de evidencia, el resto fueron de baja y muy baja calidad metodológica. Nueve estudios demostraron efectos positivos estadísticamente significativos y tres no encontraron efectos psicosociales significativos para el grupo objetivo.

Reed y col. (527) en una revisión de las principales bases de datos encontraron 31 artículos y 18 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Los autores sugieren que las TAA/A son eficaces para pacientes con diferentes perfiles, especialmente para niños. Se concluye que la interacción con perros incrementa comportamientos positivos como un aumento de la sensibilidad y atención en los niños con deficiencia social. La reducción en los niveles de dolor también fue observada en niños como resultado de la TAA/A.

Nimer y Lundahl (528) en un metaanálisis de 2007, revisaron 16 estudios en niños y adolescentes con múltiples patologías, con alta heterogeneidad clínica y la mayoría sin grupo control; concluyen que la terapia asistida con diferentes animales se asoció con tamaños del efecto moderado en la mejora de los resultados en cuatro áreas: los síntomas del espectro autista, dificultades médicas, problemas de comportamiento y el bienestar emocional.

Berget y col. (529) en un ensayo clínico, controlado evaluaron en 12 semanas la terapia con animales de granja en 90 individuos con diferentes patologías (esquizofrenia, trastornos afectivos, de ansiedad y de la personalidad). Hubo aumento significativo de la autoeficacia y en la capacidad de afrontamiento pero no se encontraron cambios en la calidad de vida.

Braun y col. (530) en una intervención cuasi-experimental evaluaron el cambio en el dolor y los signos vitales con TAA con perros, en 57 niños de 3-17 años, hospitalizados por alguna afección aguda (18 en el grupo de intervención y 39 en el de control). El grupo de intervención de TAA experimentó una reducción significativa en el nivel de dolor y la frecuencia respiratoria fue significativamente mayor en comparación con el grupo de control, sin que se afectaran la presión arterial ni el pulso.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Efectos adversos
No se reportan efectos adversos con las intervenciones evaluadas en los estudios analizados.

Balance entre beneficios y daños
Para los pacientes con distrofia muscular no se encontró evidencia de que las estrategias lúdicas o recreativas mejoren la capacidad de caminar en forma independiente ni la calidad de vida. Solo un estudio descriptivo menciona las experiencias positivas de los padres y pacientes con terapias recreacionales y de socialización en el grupo "MD Mafia" para mejorar el bienestar emocional. Los estudios identificados son, en general, de baja calidad y en poblaciones distintas a la DM, por lo que los beneficios con estas intervenciones en DM son desconocidos. No se conocen los riesgos con las intervenciones evaluadas y los costos pueden llegar a ser altos.

Escalas de seguimiento

¿En pacientes con distrofia muscular las escalas funcionales comparadas con las pruebas de laboratorio o marcadores biológicos, son más precisas para evaluar el pronóstico sobre la capacidad de caminar de forma independiente, la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales) y el funcionamiento ocupacional, a uno y tres años?

53. Recomendación	
Se sugiere utilizar la escala *Muscular Dystrophy Functional Rating Scale* (MDFRS) para la evaluación clínica y de seguimiento en las distrofias musculares de Duchenne, Becker, facioescapulohumeral y de cinturas. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕○
54. Recomendación	
Se sugiere utilizar la escala *Egen Klassifikation* (EK) para evaluar la función respiratoria en distrofia muscular de Duchenne. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕○
55. Recomendación	
Se sugiere la escala *Muscular Dystrophy Spine Questionnaire* (MDSQ) en pacientes con distrofia muscular de Duchenne que van a ser sometidos a cirugía de columna. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕○
56. Recomendación	
Se sugiere la *Functional disability scale for DM1 patients* para pacientes con distrofia miotónica tipo1. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕○
57. Recomendación	
Se sugiere la escala *Pediatric Neuro-QOL* para evaluar la calidad de vida en niños con Distrofia Muscular. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia moderada.*	↑? ⊕⊕⊕○

Introducción

Las escalas funcionales son instrumentos que evalúan la condición de una persona en términos del funcionamiento, la independencia en las actividades de la vida diaria y, en algunas ocasiones, la participación. Estas le aportan desenlaces centrados en los pacientes y se convierten hoy en día en herramientas valiosas para la investigación, la asistencia y para la elaboración de guías de práctica clínica. Existen escalas generales, que son útiles en varias enfermedades, y las específicas que se desarrollan para un padecimiento y tienen en cuenta sus particularidades.

De acuerdo con el *Report on the 124 ENMC International Wokshop Treatment of Duchenne muscular dystrophy* (531) el instrumento de desenlace funcional ideal debe reflejar aspectos relevantes y reales para la enfermedad, debe ser simple de administrar, estar estandarizado entre diferentes evaluadores y haber sido validado en estudios previos.

La medición de la función se puede considerar en tres grandes grupos: el primero, representado por los hitos de la progresión de la enfermedad, los cuales son útiles y clínicamente relevantes pero requieren tiempos de seguimiento muy largos para poder observar cambios significativos en los pacientes; el segundo, en el cual se encuentran las pruebas cronometradas que miden el tiempo para realizar una tarea como, por ejemplo, levantarse desde el piso (Prueba de Gowers), correr una distancia o subir un tramo de escaleras.; y

el tercero, donde se ubican las pruebas de función compuesta que tienen el objetivo de evaluar la capacidad y la calidad de realizar una tarea. Algunos ejemplos son el *Hammersmith Motor Ability Score* (HMAS), el GSGC (*gait, stairs, gowers, chair*) y el "*EK score*".

Respecto a la medida de la fuerza se cuenta con dos pruebas importantes el MMT (*Manual Muscle Testing*) y QMT (*Quantitative Muscle Testing*). El primero ha sido usado como una medida de desenlace primario con un promedio de 34 músculos evaluados, es rápido y fácil de hacer pero requiere un entrenamiento de los evaluadores. El segundo es considerado una alternativa al MMT, dentro de sus atributos está el aumentar la confiabilidad para evaluar niños con DMM en ensayos clínicos y requiere que todos los centros tengan el mismo equipo y personal entrenados.

Para la función respiratoria los autores recomiendan la medición de la Capacidad Vital Forzada (CVF) y el flujo pico de tos para los pacientes ambulatorios, los cuales se deben referir a pulsi-oximetría si la CVF comienza a fallar; se debe usar el mismo equipo y técnica. Se recomienda evaluar la función cardiovascular anualmente con electrocardiograma y ecocardiograma.

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) los autores insistieron en que cualquier ensayo clínico debe evaluar la CVRS así sea utilizando un instrumento genérico, de los cuales el mejor disponible era el CHQ-PF50/CHQ-CF87 que ha sido validado e implementado en la mayoría de los países.

En una revisión crítica de evaluación de escalas funcionales para Miembros Superiores (MsSs), en distrofia muscular de Duchenne (532) en 2012 que tuvo los siguientes criterios de inclusión: que por lo menos el 25% de los ítems evaluaran la función de los miembros superiores, estuviera disponible para ser utilizada y que se hubieran utilizado en varones con DMD. Se encontraron ocho escalas, cuatro de ellas basadas en el rendimiento, calificadas por un observador y cuatro auto diligenciadas que investigaron aspectos de las actividades de la vida diaria. Del primer grupo fueron para enfermedad neuromuscular las siguientes: *The Brooke Upper Extremity Scale, The Upper Limb Functional Ability Test, The Motor Function Measure* (MFM) que mide la capacidad motora axial proximal y distal y *The Jebsen Hand Function Test* hecha para parálisis cerebral. En el segundo grupo se encontraron cuatro escalas de auto aplicación que evalúan la función de las extremidades superiores relacionadas con las actividades de la vida diaria y síntomas relacionados con la función respiratoria, estas son: *The Egen Klassification, The Activiti, The Abilhand y The Muscular Dystrophy Functional Rating Scale*.

La escala de Brooke ha sido utilizada con éxito desde hace 30 años, se desarrolló para categorizar a los individuos de acuerdo al nivel máximo de actividad en los miembros superiores pero no es sensible a cambios menores. La ventaja de MFM es que cubre un amplio rango de actividades e incluye un buen número de ítems relacionados con la función distal. La *Jebsen Hand Function Test* no evalúa actividades en contra de la gravedad, solo actividades con una sola mano y tiene en cuenta los resultados de las que se completan exitosamente. The *Upper Limb Functional Ability Test* incluye un rango amplio de ítems que evalúan la función proximal y distal y ha sido usada en una cohorte grande de individuos con DMD.

Otro artículo (533) tuvo como objetivo evaluar la aceptabilidad de las escalas funcionales en pacientes con diferentes tipos de distrofias musculares. Se evaluaron las escalas de Vignos, Brooke y el índice de Barthel

(IB). La escala Vignos proporciona datos ordinales para evaluar la función de las extremidades inferiores y el índice de Barthel (BI) es una escala simple, bien establecida, confiable y válida para evaluar la independencia en las actividades de la vida diaria. Fue un estudio multicéntrico e incluyó pacientes diagnosticados con distrofia muscular de Duchenne, Becker, distrofia de cinturas (LGMD) y distrofia facioescapulohumeral (FSHD). La escala Brooke fue la mejor para evaluar la función de los brazos de los pacientes con DM severamente progresivas, pero en cambio no fue tan buena para las lentamente progresivas; la escala de Vignos tuvo problemas para evaluar algunos ítems relacionados con la utilización de las férulas largas y el IB puede tener algunas dificultades en diferenciar enfermedades lentamente progresivas y no fue diseñado para evaluar movimientos funcionales menores.

Fundamentación de la evidencia

En la búsqueda se encontraron 88 artículos, se excluyeron 72 porque no respondían la pregunta y 1 por el idioma. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se excluyeron los artículos con más de 10 años de publicación o basados en desenlaces subrogados como la fuerza muscular, Personios (534), Florence (535) Hiller (536), Lord (537), Bridwell (538) ; estudios con muestras muy pequeñas Lowest (539); un capitulo de libro Lu (540). Se incluyeron dos revisiones sistemáticas incluidas en la introducción (532-533) y una guía de práctica clínica (531). Para elaborar las recomendaciones se tuvieron en cuenta 6 estudios primarios que se describen a continuación. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

En 2005 Bérard y col. (541) construyeron una nueva escala para evaluar la función de los pacientes con enfermedades neuromusculares. La validación incluyó 303 pacientes entre los 6 y 62 años, de los cuales tenían DMD 72, Becker 32, Distrofia de cinturas 30, Distrofia Facio-escapulo-humeral 39, Distrofia miotónica 29, Miopatía congénita 21, Distrofia muscular congénita 10, atrofia muscular espinal 35 y Neuropatía hereditaria 35. La escala tiene 32 ítems y tres dominios: posición de pie y transferencia (13 Ítems), función motora axial y proximal (12 ítems), función motora distal (7 ítems). La confiabilidad inter observador medida por el coeficiente de Kappa fue excelente en 9 ítems, k=0.81–0.94, buena en 20, k=0.61–0.80 y moderada en 3 k=0.51–0.60; el coeficiente de acuerdo intraobservador fue excelente en 25 ítems (k =0.81–0.94) y bueno en 7 k=0.61–0.80; el coeficiente de correlación intra inter observador fue excelente (0.96–0.99); la consistencia interna fue alta (*Cronbach's alpha coefficient* 0.99) y el análisis factorial confirmó los tres dominios. La validez convergente se hizo comparando la escala con una Escala Análoga Visual de gravedad de la enfermedad, la escala de Vignos, la de Brooke y el FIM hecho por médicos y fisioterapeutas. Se utilizó el coeficiente de Spearmann, en los puntajes totales tuvo una correlación 0.85 a 0.91, los dominios 1 y 2 de 0.73 a 0.94 y el tercer dominio tuvo correlaciones más bajas de 0.56 a 0.70. No se encontró correlación con la severidad global de la discapacidad ni con la escala visual evaluada por los pacientes (0.05) o por los familiares (0.55).

La escala discrimina la gravedad de la enfermedad, el puntaje total presenta diferencias significativas $p<0.0001$ y disminuye a mayor gravedad; también diferencia cada una de las enfermedades involucradas en la población del estudio con una $p<0.0001$, es confiable, aceptada por los pacientes y se demora su aplicación entre 15 a 45 minutos. The *Motor Function Measure for Neuromuscular Diseases* fue desarrollada y validada en francés, tiene versiones definitivas validadas y traducidas al inglés, portugués y español y una traducción informal al alemán.

En 2006 Lue y col. (542) desarrollaron una escala del impacto muscular de la distrofia muscular. Participaron en total 161 pacientes en la construcción y validación del instrumento; todos mayores de 6 años, con DM confirmado por dos neurólogos con base en el examen clínico, la electromiografía y la biopsia muscular. Las distrofias incluidas fueron la DMD, de cinturas, DMB, y Facio Escapulo Humeral. La escala se desarrolló siguiendo parámetros ampliamente aceptados que incluyeron generación de ítems, reducción de ítems, formación y evaluación de la escala. El proceso se dividió en tres etapas. Se obtuvieron 53 ítems a partir de entrevistas con 25 pacientes, revisión de la literatura (1966 al 2002), escalas funcionales previas existentes y la opinión de expertos. En la segunda etapa estos ítems fueron probados con 85 pacientes con distrofia muscular, provenientes de los tres principales centros médicos académicos de Taiwán. Los datos resultantes fueron analizados para construir una escala de clasificación, *The Muscular Distrophy Functional Rating Scale* (MDFRS) que abarca 4 constructos unidimensionales: Movilidad, actividades básicas de la vida diaria, función y discapacidad. Finalmente la escala quedó compuesta de 31 ítems. En la tercera etapa las propiedades de medición de esta escala fueron evaluadas en 121 pacientes con distrofia muscular diferentes a los evaluados en la segunda etapa.

La consistencia interna fue evaluada con el coeficiente alfa de Cronbach que estuvo entre 0.84 a 0.97; la confiabilidad test-retest con una semana de diferencia fue de CCI=0.99 para la escala en conjunto y para los cuatro dominios; la confiabilidad intraobservador fue evaluada con dos pares de investigadores diferentes en 51 pacientes y se obtuvo un ICC de 0.98 para la escala en conjunto y para los cuatro dominios. La validez convergente de la escala se hizo con el Índice de Barthel (IB), la escala de Broke y la escala de Vignos con el coeficiente de Spearmann, el puntaje total de MDFRS comparada con IB fue de 0.91, con la de Brooke fue -0.75 y con la de Vignos de -0.90. La validez de constructo fue establecida en la misma muestra investigando la correlación por medio del Coeficiente de Spearman entre la escala final y la fuerza muscular, rho=0.89; con la gravedad de las contracturas rho=-0.82 y la función pulmonar rho=0.65. Todos los coeficientes de correlación fueron significativos $p<0.001$. La confiablidad de la escala mostró una consistencia interna de 0.97 y el dominio más bajo fue de 0.84. El test–retest fue de 0.99 en todos los dominios y la confiabilidad interevaluador tuvo un mínimo de 0.98.

Para la validez de contenido se utilizó el análisis factorial confirmatorio por medio del *Analysis of Moment Structures software*. Este modelo utiliza varios índices, el *Normed Fit Index* (NFI), *the Tucker Lewis Non Normed Fit Index* (TLI), *the Sandardized Root Mean Square Residual* (SRMR) y el *Comparative Fit Index* (CFI). La interpretación convencional de estos índices indica que los valores de 0.90 o mayores indican un excelente correspondencia entre el modelo hipotético y los datos reales y los valores <0.80 representan un buen modelo que es lo que revelan los resultados del estudio (NFI=0.948, TLI=0.943, CFI=0.961, SRMR=0.029. La sensibilidad al cambio de las escalas MDFRS, Vignos y Broke fue evaluada en 51 pacientes seguidos al menos 6 meses. Se utilizó el *Standardized Response Mean* (SRM) para evaluar la sensibilidad de tres instrumentos mencionados. Los resultados del SRM se pueden considerar así: Grande (>0.8), moderado (0.5–0.8) y pequeño (0.2–0.5) Los pacientes fueron divididos en subgrupos teniendo en cuenta la rapidez de la progresión de la enfermedad. El puntaje total del MDFRS mostró un efecto del cambio grande, en algunos dominios específicos el efecto fue moderado y fue menor el efecto de la escala de Brooke y de Vignos.

Esta escala MDFRS es una escala específica, confiable y válida para la enfermedad, que puede ser usada en pacientes de 6 años o más, es simple de administrar y de puntuar. Además demostró ser mejor que las escalas Vignos y Broke para detectar cambios en la condición clínica del paciente. De acuerdo a la página *Registry of Outcome Measures, The Muscular Distrophy Functional Rating Scale*, fue desarrollada y validada en inglés validada y traducida definitivamente al portugués y chino (547).

En 2007 Brunherotti y col. (543) investigaron la correlación entre The Egen Klassifikation (EK), la escala funcional de Barthel (IB) y parámetros de función respiratoria en pacientes con DMD. La escala de Egen fue diseñada para reflejar la pérdida progresiva de las habilidades funcionales en 10 tareas principales: control de la silla eléctrica, trasferencia desde la silla de ruedas, pararse, sentarse, usar los brazos, usar los brazos para comer, voltearse en la cama, toser, hablar, bienestar general. Los últimos tres reflejan la gravedad de la falla respiratoria. La puntuación va de 0 a 30 y mientras mayor sea el puntaje peor es el desempeño funcional. Fueron evaluados 26 pacientes a quienes se le realizó espirometría, presión respiratoria máxima y gases arteriales y se les aplicó la escala EK y el IB. Los pacientes tenían una edad promedio de 12.7±4.0 años y fueron clasificados como alto riesgo para el uso de ventilación no invasiva si cumplían uno de los siguientes parámetros: CVF menor de 40% de lo predicho, PIM menor de 60% de los predicho, $PaCO_2$ de 45mmHg o mayor. La correlación entre los parámetros respiratorios y las escalas funcionales fue evaluada con el índice de Pearson y la p establecida como significativa fue de menos de 0.05. Un modelo de regresión logística se aplicó para determinar si los puntajes de las escalas funcionales predecían riesgo de ventilación mecánica no invasiva. El EK mostró correlación positiva estadísticamente significativa con la edad y negativa con la CVF, FEV1, PIM y PEM. El IB mostró una correlación inversa estadísticamente significativa con FEV1/CVF y positiva con la CVF, FEV1, PIM y PEM. Las escalas no mostraron correlación significativa con el resultado de los gases arteriales ni el índice de correlación de Pearson mostró diferencias significativas.

El grado de correlación entre cada escala funcional y cada parámetro respiratorio fue similar. Un EK de 20.7 o mayor predice un alto riesgo para el inicio de ventilación no invasiva, con 90% de probabilidad y 40% de especificidad. Un puntaje similar no pudo ser encontrado para el IB, pero los hallazgos no significativos para esta escala pueden estar explicados por el pequeño número de pacientes de este estudio. Además los autores consideran que el EK verdaderamente muestra mejores propiedades para reflejar el estado respiratorio que el IB. Las preguntas sobre hablar, toser y bienestar general, disponibles en EK y no en el IB, pueden explicar esta diferencia. El hecho de que una escala funcional sea capaz de indicar un riesgo aumentado de necesidad de ventilación no invasiva tiene una gran importancia clínica, pues la aplicación periódica de la EK puede detectar un punto en el que se necesite un monitoreo más intenso de la función respiratoria. Esta escala puede ser considerada un método simple, práctico y no costoso de evaluar la función respiratoria en pacientes con DMD. The Egen Klassifikation fue desarrollada y validada en danés, tiene versiones definitivas validadas y traducidas al inglés y al español y traducciones informales al portugués sueco y noruego.

En 2008 Wright y col. (544) desarrollaron y validaron una escala para evaluar los síntomas y las habilidades funcionales de niños con escoliosis y distrofia muscular y sus padres, para tener un instrumento de evaluación de los resultados de la cirugía de escoliosis. Se obtuvieron 85 ítems por medio de la revisión de la literatura y entrevistas con médicos, padres y niños. Los ítems fueron revisados y ponderados en cuanto a la importancia y la gravedad por los niños y sus padres, y se seleccionaron 29 ítems. El cuestionario

auto administrado es el *Muscular Dystrophy Spine Questionnaire* (MDSQ), fue validado en una población de pacientes de 5 a 20 años, con diagnóstico primario de distrofia muscular de Duchenne, confirmado por biopsia o pruebas genéticas y diagnóstico secundario de escoliosis. Se seleccionaron pacientes antes y después de la cirugía, la escoliosis se definió de acuerdo al ángulo de Cobb. De los 29 ítems finales, 27 tuvieron opción de respuesta de 0 (No puedo hacerlo) a 4 (Sin dificultad). Los 2 ítems restantes preguntaban sobre los síntomas y la respuesta podía ir desde 0 (extremadamente mal) a 4 (no es un problema). El puntaje total esta dado por la suma de todas las respuesta y la posterior división entre el número de respuestas y luego la multiplicación por 4, de esta manera el puntaje total posible es de 100 y las preguntas no respondidas no afectaban el puntaje total.

La prueba piloto se realizó con 5 pacientes, luego el instrumento se aplicó a 26 pacientes con DMD y escoliosis, en dos ocasiones separadas por dos semanas, fue respondido en las visitas clínicas o por internet, se dieron instrucciones verbales y escritas, se permitió al padre o a los cuidadores leer las preguntas y se confirmó que el estado clínico de los pacientes no hubiese cambiado en las dos semanas de espera. La confiabilidad fue analizada por ICC (*Intraclass Correlation Coefficient*) el cual fue de 0.97. La validez de constructo se estableció comparando esta escala con el cuestionario MDSQ, el ASK (*Activities Scale for Kids*) y el *Pediatric Outcomes Data Collection Questionnaire* (PODCQ). Los padres también evaluaron la salud general de sus hijos con una escala ordinal de 7 puntos de excelente a mala. Se utilizó la correlación de Pearson y se encontró que la del MDSQ con el ASK fue de 0.40, con el PODCQ de -0.72, aunque con el ángulo de Cobb, la cifosis y la oblicuidad pélvica fueron malas <0.28 y aceptable con la CVF 0.46. El MDSQ es un instrumento válido y confiable diseñado para evaluar la función en pacientes con DMD y escoliosis.

En 2012 Contardi y col. (545) desarrollaron y validaron una nueva escala funcional para Distrofia miotónica Tipo 1 (DM1) basada en el deterioro muscular y la discapacidad. Se aplicó a 33 pacientes con un diagnóstico clínico, electromiográfico y genético de DM1, con una edad promedio de 39±13 años. Se determinó la presencia de disfunción cardiológica, respiratoria, endocrina, de cataratas y calvicie y se evaluó del 0 a 5. Se presentaron las siguientes comorbilidades: Arritmias cardiacas 51%, síndrome respiratorio restrictivo 63%, anormalidades endocrinas 26%, cataratas 40% y calvicie prematura 69%. La fuerza muscular se evaluó con un dinamómetro, el grupo control estuvo representado por 30 sujetos sanos que eran iguales en edad. La densidad muscular fue evaluada con 4 secciones de tomografía computarizada y expresada en *Houndsfield Units* (HU); también se utilizaron de referencia controles sanos y la información de la literatura. La función neurosicológica fue evaluada con el Test de inteligencia IQ y otros subtests. Se utilizaron escalas de discapacidad bien conocidas y validadas (*Neurological Disability Score* NDS, *Barthel Index, Rivermead Mobility Index* (RMI), *Groningen Activity Restriction Scale* (GARS) y también para actividades de la vida diaria, actividades instrumentales de la vida diaria y la escala de sueño de Epworth.

La escala incluyó 21 ítems y 4 dominios: Neurosicología (NP), motricidad (MO), miotonía (MY) y actividades de la vida diaria (DL). También se evaluó la suma de la motricidad más miotonía lo cual describe el deterioro neuromuscular. El puntaje total va de 0 a 82, siendo 82 la peor condición. Uno de los ítems fue evaluado de 0 a 2, tres ítems de 0 a 3, 14 ítems de 0 a 4 y tres de 0 a 5. La escala fue administrada por dos de los autores con enmascaramiento para la evaluación inter observador. Luego de un mes se volvieron a evaluar los pacientes para la confiabilidad intraobservador. A 18 de los pacientes se les aplicó la escala en conjunto con evaluación de la fuerza muscular 3 a 6 meses luego de iniciar terapia farmacológica con 400 mg/día de

mexiletina. La escala fue además aplicada a 13 pacientes que no fueron tratados con mexiletina entre los 10 a 13 meses de seguimiento. El tiempo de aplicación de la escala fue aproximadamente de 15 minutos. El estudio duró un año para la evaluación inicial y uno más para el seguimiento.

La puntuación media de la escala fue de 25.1±11 en todos los pacientes; la confiabilidad interobservador mostró un coeficiente correlación intercalase CCI de 0.72–0.97 y por dominios así: MY 0.92, DL 0.92, NP 0.78 y MO 0.89. La confiabilidad intraobservador utilizó el coeficiente de Spearman Rho, r=0.899, para el puntaje total, con una p>0.01 y por dominios: NP 0.983, MO 0.911, MY 0.738 y DL 0.941. La consistencia interna evaluada con el coeficiente de Cronbach fue de 0.987, para el puntaje total y por dominios así: NP 0.780, MO 0.893, MY 0.737 y DL: 0.920. Para la validez externa se utilizó el Spearman rho, valor de p<0.05. NP se correlacionó negativamente con IQ r=-0.654, VQI r=-0.541 y PQI r=-0.648. Hubo una correlación significativa entre MO y NDA r=0.730, se correlacionó negativamente con fuerza muscular de los extensores del cuello r=-0.557, flexores del cuello r=-0.643, apretar la mano r=-0.672, extremidades superiores proximales r=-0.655, extremidades superiores distales: r=-0.708, extremidades inferiores proximales r=-0.637 y extremidades inferiores distales r=-0.667. MO se correlacionó negativamente con la densidad muscular de los músculos distales: extensor digital largo r=-0.754, tibial anterior r=-0.558. DL se correlacionó significativamente con todas las escalas de discapacidad aplicadas. Barthel r=-0.717, RMI r=-0.835, ADL r=0.837, IADL r=0.745 y GARS r=0.817, ESS r=0.819. MY se correlacionó pobremente con otras medidas. La duración de la enfermedad se correlacionó significativamente con el puntaje total r=0.643 así como con MO r=0.677, NI r=0.641 y DL r=0.759. La afectación sistémica se correlacionó significativamente con el puntaje total r=0.678, NP r=0.373, MO r=0.586, NI r=0.522 y DL r=0.568. La falta de correlación de la miotonía y otras medidas se debe probablemente a la carencia de un estándar de oro para evaluar objetivamente la miotonía. La sensibilidad al cambio antes y después del tratamiento fue evaluada con *Mann-Whitney Test* y con el *Wilcoxon Signed Rank Test*.

Conclusiones: Los autores concluyen que la escala provee una herramienta relevante y practica para evaluar pacientes con DM1, es simple y fácil de aplicar, estima el impacto de síntomas específicos y la influencia de la enfermedad en aspectos de la vida diaria. Se demostró su confiabilidad, validez externa y sensibilidad al tratamiento. Por lo tanto la escala puede ser usada para rastrear la progresión de la enfermedad y su gravedad en el ámbito clínico y de investigación.
En 2012 Lai y col. (546) desarrollaron una herramienta el *Quality of Life in Neurological Disorders* (Neuro-QOL) versión pediátrica. El *pediatric* Neuro-QOL fue diseñado para incluir aspectos genéricos y específicos, se aplicó en 64 pacientes y 19 cuidadores en pacientes con epilepsia y distrofia muscular. Se definió un dominio preliminar generado a partir de la revisión de la literatura de 24 padecimientos neurológicos principales. Esto se complementó con entrevistas a expertos y grupos focales, en total se realizaron 8 grupos de pacientes y 3 con cuidadores. Los investigadores revisaron los datos y escogieron los dominios o subdominios más importantes y más frecuentemente nombrados. Los dominios y subdominios finales fueron seleccionados luego de una revisión externa por expertos y discusión con la NINDS. Cada ítem fue revisado por al menos 5 niños con edades entre 10 y 18 para garantizar comprensión. Los dominios genéricos incluyeron: función física (función de la extremidad inferior, función y movimiento de la extremidad superior, función motora fina, actividades de la vida diaria), salud emocional (depresión, ansiedad, ira), salud social (interacción con pares, interacción con adultos), en los dominios específicos, estigma, fatiga, dolor y condiciones aplicadas. La prueba fue administrada de dos maneras: Ítems apropiados para población general en 1.018 niños, 64.6%

sin padecimientos neurológicos, 25.0% con uno y 8% con dos; ítems más relacionados con enfermedades neurológicas., respondidos por pacientes con distrofia muscular (n=9) y epilepsia (N=50) mediante enlace en línea y por 61 pacientes con epilepsia y 51 con distrofia de dos hospitales. A todos se les aplicaron los mismos criterios de inclusión menos a los de distrofia en los que se extendió la edad a 21 años.

Se evaluó la dimensionalidad usando correlación total de ítem (Criterio: Spearman p>0.3) y alfa de Cronbach (Criterio >7). Cuando la muestra fue mayor de 500 se dividió en forma aleatoria en dos grupos, uno para análisis de factor exploratorio (EFA) y otro para análisis de factor confirmatorio (CFA) usando Mplus. Criterio EFA: valores propios >1.0, Criterio CFA índice de ajuste comparativo CFI >0.9, error cuadrático medio de aproximación (RMSEA) <0.1, y el ítem R2 >0.3. La correlación residual entre los ítems >0.15 fue usada para identificar dependencia local entre los ítems. El S-G2 and *S-X2 statistics* fue usado para evaluar el ajuste del ítem (criterion, P>.01). *Samejima's graded response model, a 2-parameter logistic (2-PL) IRT model, as implemented in MULTILOG (SSI, Lincolnwood, Illinois)* fue usado para estimar el umbral del ítem y la inclinación de los parámetros. Se esperó que la inclinación de los parámetros estuviese entre 1 y 5.
El Pediatric Neuro-QOL es un sistema de medición que puede ser usado en investigación. Estudios para evaluar su validez clínica deben ser completados antes de su uso para ensayos clínicos específicos para una enfermedad. De acuerdo al portal web oficial del Pediatric Neuro-QOL (548) fue desarrollado y validado en inglés y traducido y validado al español.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
No existen criterios para la evaluación de la calidad de la evidencia de las escalas para las guías de práctica clínica. Las escalas seleccionadas son las que mejor fueron diseñadas y que contaron con procesos de validación bien hechos. Ninguna de estas escalas esta en este momento traducidas al Español. Debido a lo anterior y a que estas escalas no tienen procesos de validación o adaptación cultural en Colombia la evidencia se califico como moderada.

Complicaciones

Cuándo está indicada la realización de una evaluación por cardiología

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, cuándo se debe hacer la evaluación por cardiología?

58. Recomendación	
Se recomienda la evaluación por cardiología pediátrica para todos los pacientes con distrofia muscular de Duchenne al momento del diagnóstico, independientemente de su estado clínico. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Introducción

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) se diagnostica generalmente entre los 3 a 6 años de edad y la mayoría de los pacientes con DMD desarrollan eventualmente cardiomiopatía dilatada en la adolescencia, la cual se caracteriza por dilatación de las cámaras cardiacas con disminución del grosor de la pared y acentúa los problemas respiratorios de los pacientes, convirtiéndose en una de las causas importantes de morbilidad y mortalidad (549). Con el propósito de determinar si el corazón está afectado se han utilizado la troponina cardiaca, el péptido natriurético cerebral, el electrocardiograma y el ecocardiograma acompañando la evaluación clínica (550-551).

Aunque 90% de los pacientes de DMD tiene afectación cardiaca, los signos clínicos pueden variar desde estar asintomáticos hasta graves desórdenes del ritmo, falla cardiaca y muerte. A la enfermedad cardíaca se le atribuyen 20% de las muertes en pacientes con DMD (552) y el diagnóstico puede ser tardío debido a que muchos de estos pacientes se encuentran confinados a una silla de ruedas al momento del desarrollo de la cardiopatía.

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 159 registros mediante búsqueda sistemática y manual. Se evaluaron títulos y resúmenes para seleccionar 25 que podían potencialmente responder la pregunta de investigación, de los cuales se revisaron en texto completo 21 pues el resto no fue posible recuperarlos en texto completo. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se excluyeron 12 artículos por no presentar elementos para contestar la pregunta establecida y no se encontró ninguno que tuviera por objeto la evaluación del momento en el cual los pacientes debieran ser examinados por cardiología. Entre los 9 estudios que se incluyeron en el análisis se encontraron 3 estudios de cohorte, 4 de corte transversal y 2 de casos y controles. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

En el estudio observacional de Takami (553) se identificaron 69 pacientes confirmados genéticamente o por biopsia muscular con DMD, todos tenían una edad menor a 18 años (rango 4 a 18). El objetivo del estudio era identificar las anormalidades electrocardiográficas en estos pacientes. Se excluyeron los pacientes que

recibieron tratamiento previamente con diuréticos, betabloqueadores, IECAs y prednisolona, se tomaron 136 registros electrocardiográficos (promedio de 2 por paciente). Se encontraron anormalidades en el EKG en 91.3 % de la muestra total y en 84.8% de los menores de 10 años, siendo la más común la presencia de ondas Q profundas, seguida de acortamiento del segmento PR en 33.3 %. Los autores concluyen que las anormalidades electrocardiográficas en los pacientes con DMD menores de 10 años son frecuentes, con un aumento progresivo de las alteraciones según avanzan en edad.

Thrush y col. (554) en su estudio observacional evaluaron la prevalencia de los cambios en el EKG y su correlación con la presencia de cardiomiopatía dilatada en 115 pacientes, con edades de 3.6 a 27.8 años (promedio 12.4 años) con DMD confirmada genéticamente o por biopsia muscular. Los pacientes fueron evaluados en forma seriada por cardiología independientemente de sus síntomas, electrocardiograma y ecocardiograma. Se encontraron 40 pacientes con cardiomiopatía dilatada (34.7%), no se identificaron diferencias significativas entre el número de cambios en el EKG entre los grupos con y sin cardiomiopatía dilatada (p=0.279). Se encontraron múltiples alteraciones electrocardiográficas como intervalo PR corto (43%), hipertrofia del ventrículo derecho (37%) y ondas Q prominentes en V5 (34%). Los autores concluyen que los cambios en el EKG son similares entre los pacientes con DMD independientemente de si presentan cardiomiopatía dilatada y que el EKG puede no ser un predictor del curso de la enfermedad pero si un marcador de la deficiencia de distrofina. El EKG no sirve como base para la decisión de tratar o no a estos pacientes.

Wansapura y col. (555) evaluaron en un estudio descriptivo el tiempo de relajación transversal (T2) en el ventrículo izquierdo (VI) en pacientes con DMD y su asociación con la gravedad de la disfunción cardiaca. Se incluyeron 26 pacientes con DMD y 13 sujetos controles normales que se estudiaron con resonancia magnética cardiovascular. Los datos obtenidos del grupo de DMD se clasificaron según la edad y la fracción de eyección, en tanto que los controles fueron estratificados por edad. Se calculó la tensión de la circunferencia miocárdica media del ventrículo izquierdo usando resonancia magnética cardiaca, así como la anchura a media altura a partir de un histograma de la distribución de T2 en el ventrículo izquierdo. En los pacientes con DMD la anchura a media altura del histograma de T2 aumentó progresivamente con la edad y disminuyó con la fracción de eyección. La reducción de la tensión de la circunferencia se asoció a valores significativamente altos en la tensión de la circunferencia miocárdica media del VI. Los autores concluyen que las alteraciones funcionales subclínicas se podrían asociar con anormalidades subclínicas pre-existentes en la estructura tisular miocárdica de los pacientes jóvenes con DMD.

En el estudio de Yilmazer (556) se identificaron 43 pacientes consecutivos (edad promedio de 8.8±3 años, rango 3 a 17 años) con DMD confirmados con prueba molecular o biopsia de músculo. El estudio tenía como objetivo identificar la asociación entre la incidencia de arritmias ventriculares y la dispersión del segmento QT corregido (QTc) y la de su componente JT corregido (JTc). Se obtuvieron de los pacientes EKG y estudio Holter EKG de 24 horas para el cálculo de las extrasístoles ventriculares. Los resultados se compararon con un control de 34 niños sanos (edad promedio 9.5±3.1 años). Se encontró que los pacientes con DMD presentaban valores significativamente más altos respecto a los controles del promedio del QTc y de la dispersión de JT (QTc: 78.0±20.6 mseg vs. 50.9±16.5 mseg; JTc: 77.6±20.5 mseg vs. 50.8±17.7 mseg; $p<0.05$). Los resultados del monitoreo Holter fueron evaluados en 36 pacientes y 33 controles. Las extrasístoles ventriculares se encontraron en el 16.7% del grupo de DMD y el 3% en el grupo control.

La incidencia de hallazgos patológicos fue significativamente más alta en el grupo de estudio (p<0.05). El QTc y la dispersión del JTc de los pacientes con y sin extrasístoles ventriculares no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los autores concluyen que los valores detectados de QTc y de dispersión de JT en los pacientes con y sin extrasístoles ventriculares fueron similares, sugiriendo que las anormalidades en la repolarización ventricular ocurren tempranamente en la vida de estos pacientes y pueden predisponer al desarrollo de arritmias ventriculares a largo plazo.

En el estudio de Connuck (557) se tuvo como objetivo determinar el desenlace de la cardiomiopatía dilatada en la distrofia muscular de Duchenne y Becker (DMB) y establecer la diferencia en el pronóstico con otras cardiomiopatías dilatadas con etiología diferente. Se trató de un estudio de cohorte retrospectivo y prospectivo por incluirse recolección de datos retrospectivos en 126 pacientes (28% del análisis). Se incluyeron 3 grupos en el análisis: pacientes con DMD (n=128), distrofia muscular de Becker (n=15) y un grupo control (n=312) con Cardiomiopatía Dilatada de otra etiología No Neuromuscular (CDNN). El grupo de edad de los pacientes con cardiomiopatía dilatada no neuromuscular presentaba un rango de edad representativo al grupo combinado de DMD y DMB (14±2 años al momento del diagnóstico). El grupo de DMD y DMB tuvo edades similares al diagnóstico de cardiomiopatía (14.4±2.3 vs. 14.6±2.0 años), presentaron al diagnóstico hallazgos de Falla Cardiaca Congestiva (FCC) 30% vs 33% respectivamente. Al momento del diagnóstico de cardiomiopatía el grupo de DMB presentaba regurgitación mitral moderada en 50%, comparado con 18% del grupo de DMD (P=0.05). En el seguimiento, 47 pacientes con DMD fallecieron y ninguno con DMB (tiempo medio de seguimiento de los sobrevivientes no trasplantados 3.3 años). En el grupo de DMD 25% y 50% murieron en los primeros 2.4 años y 5.5 años respectivamente, después del diagnóstico de la cardiomiopatía, 64% de las muertes tuvieron una causa conocida, 10% se debieron a arritmias ventriculares, 7% a choque cardiogénico y 17% a problemas de naturaleza respiratoria. Además 42% de las muertes fueron debidas a falla cardiaca congestiva con falla respiratoria secundaria. La supervivencia a 5 años del grupo de DMD fue menor comparada con los grupos de DMB y CDNN (p=0.06), siendo 57%, 100% y 71% respectivamente. En el grupo de DMB un 25% recibió trasplante cardiaco dentro de los 0.4 años siguientes al diagnóstico. El grupo combinado de DMD y DMB presentaron menor dilatación del ventrículo izquierdo (VI) al momento del diagnóstico de la cardiomiopatía comparado con el grupo de CDNN. Después de 2 años la dilatación del VI se incremento en el grupo combinado de DMD y DMB; en tanto que para el grupo de CDNN la dilatación del VI no progresó. Los autores concluyen que los pacientes con DMD y cardiomiopatía presentan mayor mortalidad y que en la DMB se presentan altas tasas de trasplante 5 años después del diagnóstico de cardiomiopatía. El ecocardiograma seriado mostró cursos de enfermedad diferentes para los pacientes con DMD y DMB comparados con los pacientes de CDNN.

Shabanian y col. (558) en su estudio tenían por objeto determinar el Índice de Desempeño Miocárdico (IDM) por Doppler Convencional (DC) o por Imagen de Doppler Tisular (IDT), para detectar disfunción miocárdica subclínica en los pacientes con DMD. También se evaluó la Fuerza de Eyección Atrial (FEA) para determinar la posible existencia de disfunción diastólica. La metodología usada fue un estudio de casos y controles, los casos se trataban de 20 pacientes consecutivos con DMD confirmada genéticamente entre 3 y 12 años, sin signos clínicos de enfermedad cardiaca y ninguno recibía esteroides o IECAs. Se asignaron 20 controles sanos sin enfermedad cardiaca por ecografía. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la fracción de eyección ni en la de acortamiento. El IDM derivado del DC fue más alto para ambos ventrículos en los pacientes (P<0.0001), además el IDM obtenido por IDT fue significativamente

alto en los pacientes en las ventanas mitral, tricuspídea y septal (P<0.0001). Se detectó una disminución significativa de la velocidad de onda sistólica mitral, en favor de una afectación temprana del miocardio del ventrículo izquierdo posterobasal. Todos los valores de aceleración y desaceleración para el flujo mitral final fueron mayores mientras que las tasas fueron significativamente menores en los pacientes, pero n hubo diferencias en la FEA entre los grupos. Los autores reconocen que la DMD se acompaña de una disfunción cardiaca progresiva que permanece asintomática por algún tiempo, por lo tanto el diagnóstico y tratamiento temprano de la disfunción cardiaca juega un papel determinante en la prevención y el retraso del remodelamiento cardiaco irreversible. En el estudio se identificó el IDM como un parámetro útil para la detección temprana de disfunción cardiaca oculta en los pacientes con DMD cuando otros parámetros ecocardiográficos estándares son normales.

En el estudio de Corrado (559) se identificaron 84 pacientes con DMD confirmados genéticamente con edades entre 18.6±4.8 años, de los cuales todos con excepción de un paciente se encontraban usando silla de ruedas. Los pacientes fueron evaluados inicialmente con electrocardiograma estándar y de señal promedio con el fin de identificar potenciales ventriculares tardíos, monitoria Holter de 24 horas y evaluación ecocardiográfica. El seguimiento se realizó en las visitas médicas periódicas de los pacientes o por entrevista telefónica. La prevalencia de alteraciones electrocardiográficas fue de 71%, 32% para complejos ventriculares prematuros frecuentes, 28% para potenciales tardíos ventriculares y 35% para disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. El promedio de seguimiento fue de 76 meses (rango 5 a 106). La tasa de mortalidad en el periodo de seguimiento fue de 27%, la causa de muerte fue falla respiratoria en 59%, muerte súbita en 36% y 1 paciente (5%) tuvo una muerte de causa desconocida. Las alteraciones típicas electrocardiográficas en DMD, el patrón de arritmia ventricular y los potenciales ventriculares tardíos no fueron predictores de mortalidad. En contraste la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo detectada en el ecocardiograma fue un predictor valioso de mortalidad en el seguimiento (p=0.013, *hazard ratio* 3.14, 95% IC 1.27 - 7.79). De esta forma la evaluación ecocardiográfica de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo provee información pronostica en los pacientes con DMD. Las alteraciones electrocardiográficas, arritmias ventriculares y los potenciales ventriculares tardíos no tienen valor pronóstico como predictores de mortalidad en estos pacientes.

En el estudio de corte transversal de Ergul y col. (560) se analizaron 50 pacientes con diagnóstico de DMD confirmado genéticamente (37 casos) y con biopsia muscular (23 casos), con el objetivo de estudiar la correlación existente entre los hallazgos electrocardiográficos, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la troponina T y los niveles del N-terminal pro péptido natriurético cerebral con el puntaje obtenido en el *North Star Ambulatory Assessment Scores* (NSAAS), que está diseñado específicamente para pacientes ambulatorios con DMD. Se excluyeron pacientes no ambulatorios, obesos o con escoliosis que interfirieran con la evaluación. Los puntajes del test variaron de 6/34 a 34/34 y 28 pacientes (56%) presentaron cambios en el electrocardiograma. Las anormalidades más frecuentemente encontradas fueron el intervalo PR corto 14%, hipertrofia ventricular derecha 16%, intervalo QTc prolongado 10%, onda Q prominente 10% e inversión de la onda T 44%. En 20% de los pacientes la fracción de eyección del VI era menor al 55%, los niveles de troponina T y NT-pro péptido natriurético cerebral se encontraron significativamente aumentados (P=0.003 and P<0.001, respectivamente). Cuando se compararon los puntajes del NSAAS con la edad del paciente, los niveles de enzimas y los resultados de electrocardiograma y ecocardiograma, se encontraron correlaciones negativas con la edad (P<0.001), los niveles de troponina

T (P=0.02) y una correlación positiva con la fracción de eyección del VI (P=0.02). Los autores concluyen que los pacientes con puntajes del NSAAS≤16 presentan mayor riesgo de desarrollar cardiomiopatías.

Del estudio de Cheenard y col. (561) solo se tuvo acceso al resumen, en este se identificó y examinó 45 pacientes con DMD sin falla cardiaca congestiva con seguimiento a 3 años. La evaluación de base incluía un monitoreo electrocardiográfico de 24 horas, medición de los intervalos del tiempo sistólico, ecocardiograma y test de capacidad vital. Se encontraron las siguientes anormalidades en los pacientes: latidos ventriculares prematuros 33% y ectopia ventricular compleja 27%. Los latidos ventriculares prematuros complejos se presentaron en el 10% de los sobrevivientes y en el 40% de los que fallecieron. Los pacientes que murieron súbitamente tenían documentados de manera frecuente arritmias ventriculares complejas (66%). Debido a lo anterior los autores concluyen que las arritmias frecuentemente coexisten con disfunción ventricular izquierda asintomática y anormalidades en la motilidad de la pared miocárdica; además, que los latidos ventriculares prematuros complejos, la disfunción del VI y la cardiomiopatía dilatada son factores de riesgo para muerte súbita en estos pacientes.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Las investigaciones identificadas fueron de carácter observacional: cohortes, corte transversal, estudios de casos y controles, en ninguno de ellos se analizó el impacto de la evaluación cardiológica en los pacientes con DMD, dado que tenían por objeto estudiar las diferentes complicaciones cardiacas que se asocian a la DMD, por lo tanto la evidencia es meramente descriptiva e indirecta. Sin embargo, en vista del papel importante que tienen las enfermedades cardíacas en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con DMD, se emplean diferentes métodos diagnósticos para identificar de manera subclínica la afectación cardiaca o para predecir el pronóstico.

Efectos adversos
En ninguna de las investigaciones se reportan efectos adversos de la evaluación cardiológica.

Balance entre beneficios y daños
No se reportan efectos deletéreos de la evaluación por cardiología. La adecuada aproximación diagnóstica y terapéutica de las complicaciones potenciales, subclínicas y clínicas de los pacientes con DMD requiere un conocimiento profundo y especializado del sistema cardiovascular, especialmente cuando dichas complicaciones y su intervención médica por parte de cardiología pueden cambiar la historia natural de la enfermedad.

Electrocardiograma en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de un electrocardiograma?

59. Recomendación	
Se recomienda realizar electrocardiograma en pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker para evaluar posible afectación cardiaca cuando se realice el diagnóstico de la enfermedad. *Recomendación fuerte a favor, calidad de evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕◯◯

Introducción

La cardiomiopatía dilatada es una de las complicaciones más graves en los pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne-Becker. Desde que aparecieron tratamientos de soporte ventilatorio más efectivos, la afectación cardiaca se ha convertido en la principal causa de mortalidad en estos pacientes. El EKG ha sido una herramienta diagnóstica desplazada por otras más específicas como la ecocardiografía y la Resonancia Nuclear Magnética; sin embargo, aun es un método de tamización importante que permite remitir a evaluación por cardiología y como seguimiento de la afectación cardiaca.

Fundamentación de la evidencia

En la búsqueda se encontraron 88 artículos, de excluyeron 68: 6 duplicados y 62 por no responder la pregunta. Seis de estos estudios no se encontraron. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia*. Los artículos revisados correspondieron a 7 estudios de corte transversal, 3 casos y controles, 2 estudios de cohorte y 2 revisiones narrativas. Se excluyeron del análisis de evidencia para la definición de la recomendación las dos revisiones narrativas (562-563) y el estudio de Lanza, puesto que no contenía información de hallazgos del EKG (565). *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

En los estudios analizados los pacientes tuvieron diferentes rangos de edad, desde menores de 6 años asintomáticos hasta pacientes en estado avanzado de la enfermedad (565-568). En general se observa que el EKG no se utiliza como prueba diagnóstica de cardiomiopatía dilatada sino más bien como tamización de una probable afectación cardiaca en pacientes asintomáticos. Las anormalidades al EKG se reportaron como hallazgos cualitativos (por ejemplo, PR prolongado, Ondas Q profundas) (566-567, 569-575); o cuantitativos (por ejemplo, onda R mayor al percentil 98 o media del intervalo QTc) (565, 572, 574-575).

La prevalencia de alteraciones electrocardiográficas en los diferentes estudios osciló entre 52% (567) hasta 93% (571-572). Los hallazgos más frecuentes en el EKG fueron intervalo PR corto, QTc prolongado especialmente en las derivaciones DI-III, aVF y V4-V6, onda Q prominente y patológica y onda T aplanada o invertida. En el estudio de Gulati se concluye que la cardiomiopatía de los pacientes con DMD se caracteriza por la falta de síntomas y los pocos signos clínicos, por tanto es valioso el hallazgo de cambios sutiles en el EKG que pueden sugerir afectación cardiaca temprano (572). En el estudio de James, con niños menores de 6 años, algunos neurológicamente asintomáticos, la prevalencia de anormalidades electrocardiográficas fue de 78% (563), lo que sugiere que las alteraciones están desde etapas muy tempranas de la enfermedad. En el estudio de Grain, con mujeres portadoras de DMD/BMD, se encontró que 18% presentaban cambios electrocardiográficos y, de ellas, 50% tenían hallazgos positivos en el ecocardiograma.

Efectos adversos

No se reportaron.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

EKG o gammagrafía de perfusión miocárdica vs RNM

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de cardiomiopatía, el ecocardiograma o gammagrafía de perfusión miocárdica comparado con la Resonancia Nuclear Magnética es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar cardiomiopatía?

60. Recomendación	
Se sugiere realizar resonancia nuclear magnética en pacientes distrofia muscular Duchenne-Becker para hacer diagnóstico de cardiomiopatía dilatada cuando se tenga sospecha diagnóstica. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Introducción

La Distrofia Muscular Duchenne-Becker está caracterizada por disfunción cardiaca progresiva y fibrosis miocárdica tardía (576). Tradicionalmente, la evaluación de la función cardíaca global ha sido realizada por medio de la ecografía transtorácica (TTE) (577); sin embargo, en los pacientes con DMD raras veces este método detecta anormalidades funcionales durante la primera década de vida del paciente, principalmente porque la ventana acústica tiende a estar limitada debido a alteraciones en el hábito corporal, tanto por la escoliosis como por la significativa adiposidad de la pared costal. Por ejemplo, en una investigación (578) en 328 pacientes con DMD de diferentes edades, evaluados por ecocardiografía, que fueron seguidos durante 3 a 11 años, se encontró que ningún niño menor de 10 años tenía cardiomiopatía, sólo la presentaban 30% de los que tenían entre 10 y 14 años, 53% de los que tenían entre 14 y 18, y cerca del 98% de los mayores de 18 años.

Para superar esas limitaciones se ha propuesto la resonancia magnética (RM) como prueba diagnóstica de la función cardíaca global en pacientes con DMD, la cual ha demostrado en investigaciones recientes una mayor capacidad para detectar la disfunción cardiaca oculta y la fibrosis miocárdica (579), además la RM cardiaca se considera la imagen no invasiva disponible más precisa y reproducible para la evaluación de la función sistólica ventricular y la medición de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) (580). En relación al tratamiento, la evidencia apoya el uso de IECAs y β-bloqueadores para mejorar la sobrevida y el estado clínico en adultos y niños con cardiomiopatía dilatada (581). Se ha reportado que estos tratamientos tienen beneficios al menos en el corto plazo, pues disminuyen los síntomas de la falla cardiaca congestiva y mejoran la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el estado neurohormonal (582-583). Si estos medicamentos se inician tempranamente pueden enlentecer la progresión de las anormalidades cardíacas (584-585).

Fundamentación de la evidencia

La búsqueda arrojó 94 artículos, de los cuales se excluyeron 83 por no responder la pregunta. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia*. Los artículos revisados correspondieron con 4 estudios de corte transversal, 4 de casos y controles, 2 estudios de cohorte y 1 revisión narrativa. Se excluyó la revisión narrativa (586),

del análisis de evidencia para la definición de la recomendación. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Ninguno de los estudios incluidos fue concebido como una investigación de pruebas diagnósticas ni se calcularon sus características operativas. Salvo las investigaciones de Silva (587) y Yilmaz (588), en ninguno se comparó la RM contra otra prueba. En el de Silva se evaluó la Ecocardiografía contra la RM en 8 pacientes con DMD y 2 con DMB, para detectar fibrosis miocárdica como primer cambio en la cardiomiopatía dilatada. Los resultados muestran que en 7 pacientes se identificó fibrosis miocárdica por RM, y de éstos, sólo 2 fueron detectados por ecocardiografía, sin que se presentara ningún falso positivo con esta última (Sensibilidad de la ecocardiografía 28.57%, especificidad 100%). Los investigadores concluyen que la RM puede detectar fibrosis miocárdica y tener utilidad en la identificación temprana de la cardiomiopatía en distrofia muscular.

En el estudio de Yilmaz (588), que incluyó 15 pacientes con DMB (mediana de edad 37 años; rango 11- 56) evaluados tanto por clínica como por ecocardiografía y RM (se utilizó la técnica LGE con cuantificación del daño miocárdico). Se encontró que en 8 de 15 pacientes (53.3%) la fracción de eyección ventricular izquierda estaba reducida, la RM reportó hallazgos anormales en 12 de 15 pacientes (80%), 10 de ellos con FEVI reducido (66.6%). El daño miocárdico evaluado por LGE se detectó en 11 de 15 pacientes (73.3%) y 10 requirieron tratamiento para falla cardíaca basados en el resultado de la RM; sin embargo, por criterio médico, sólo 4 de ellos se encontraban recibiendo el tratamiento. Los investigadores concluyen que la afectación cardiaca en pacientes con DMB es sub-diagnosticada por métodos ecocardiográficos, lo cual ocasiona una falta de tratamiento apropiado.

La investigación de Ashford y col. (589) en 13 pacientes con DMD y 9 controles sanos, buscó establecer puntos de corte por curva ROC para parámetros de RM que permitieran clasificar a pacientes con y sin disfunción cardíaca y deformidad miocárdica, con ellos se logra una sensibilidad del 81% y una especificidad del 89% .

El trabajo de Connuck (590) describe las características ecocardiográficas de pacientes con DMD, DMB y cardiomiopatía por otras causas, los investigadores sugieren que la RM podría detectar anticipadamente la fibrosis y por lo tanto la cardiomiopatía incipiente. Los resultados de este estudio muestran que al momento del diagnóstico de cardiomiopatía, los pacientes con DMD y DMB tenían medias de edad similares (14.4 y 14.6) al igual que las prevalencias de falla cardíaca (30% y 33%, respectivamente) y que el uso de terapia anticongestiva fue mayor en el grupo de otras cardiomiopatías que en los pacientes con DMD y DMB (80% vs 67%, p=0.006), pero dos años después los porcentajes de uso eran similares (73% vs 79%, p=0.77), la terapia con antiarítmicos e IECAs fue dos veces mayor en los pacientes con otras cardiomiopatías que en los de DMD y DMB (p=0.045 y 0.001, respectivamente).

Los estudios de Hagenbuch (576), Hor (579) y Wansapura (591) demostraron alteraciones funcionales y anatómicas desde etapas iniciales de la enfermedad y a edades tan tempranas como los 10 años, sugiriendo la importancia de iniciar precozmente el seguimiento cardiológico y el tratamiento. Las investigaciones muestran que las mediciones de tensión circunferencial (*circumferential strain*) por RM en pacientes con

DMD son más sensibles para hacer diagnóstico de disfunción cardíaca que los cambios en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).

La investigación de Puchalski (592) no fue sobre miocardiopatía dilatada sino sobre miocarditis, en ésta también se encuentra que la RM es un método útil y que los pacientes con miocarditis y DMD progresan rápidamente a falla cardíaca.

Finalmente, en la guía de supervisión de la función cardiovascular de pacientes con DMD de la Academia Americana de Pediatría, recomiendan la realización de ecocardiograma cuando se haga el diagnóstico de DMD, y de manera rutinaria cuando se cumplan 10 años de edad o cuando inicien los signos y síntomas (592). Así también lo recomienda la guía de tratamiento multidisciplinario de la DMD (594) y la de diagnóstico y tratamiento de la DMD de 2010 (595-596).

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Las investigaciones identificadas fueron de carácter observacional: cohortes, corte transversal, estudios de casos y controles. Los estudios identificados tenían por objeto estudiar las diferentes complicaciones cardiacas que se asocian a la DMD, como las alteraciones estructurales, hemodinámicas, del ritmo y de la contractilidad, además se reconoce en la literatura el papel importante de la enfermedad cardiaca en la morbilidad y mortalidad de los pacientes con DMD. Los estudios emplearon diferentes métodos diagnósticos para identificar la afectación cardiaca subclínica o para predecir el pronóstico.

Efectos adversos
En ninguna de las investigaciones se reportan efectos adversos de la evaluación por ecocardiografía o RM, mientras no se utilice sedación.

Balance entre beneficios y daños
No se reportan efectos deletéreos de la evaluación por cardiología. La aproximación diagnóstica adecuada y el tratamiento de las complicaciones potenciales, subclínicas y clínicas de los pacientes con DMD requieren un conocimiento profundo y especializado del sistema cardiovascular, especialmente cuando dichas complicaciones y su intervención médica por parte de cardiología pueden cambiar la historia natural de la enfermedad.

Gammagrafía ventilación perfusión o gases arteriales vs espirometría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar, la gammagrafía ventilación perfusión o los gases arteriales comparada con la espirometría es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar enfermedad restrictiva pulmonar?

61. Recomendación	
Se recomienda la realización de la espirometría como prueba diagnóstica en pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○

Introducción

En la distrofia muscular Duchenne-Becker se produce una afectación de los músculos de la respiración, la cual hace que la falla respiratoria y las complicaciones asociadas sean la principal causa de muerte (597). El patrón de alteración respiratorio en los pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker es principalmente de tipo restrictivo, con reducción en la presión respiratoria máxima y un declive progresivo de la capacidad vital y de la fuerza en la musculatura respiratoria (598). En una etapa inicial los pacientes pueden reportar síntomas como somnolencia diurna, trastornos del sueño, disnea, cefalea, tos insuficiente y apneas (599).

La espirometría y los gases arteriales se han utilizado para establecer la afectación respiratoria; sin embargo, hay información contradictoria en cuanto a su utilidad. Incluso se menciona que el resultado en la espirometría está relacionado con la inteligencia del niño con DMD y que en aquellos con alteraciones comportamentales o intelectuales moderadas pueden ser importantes los incentivos visuales para mejorar el rendimiento en la prueba (600).

La determinación de la afectación respiratoria se convierte en un paso esencial para tomar decisiones sobre el inicio de intervenciones que mejoren la calidad de vida del paciente y la prolonguen. Con los avances tecnológicos en dispositivos de ventilación mecánica no invasiva y de permeabilización de la vía aérea (597), no hay que esperar hasta la falla ventilatoria y la intubación para brindar soporte respiratorio a este tipo de pacientes. En efecto, se observa que la ventilación mecánica invasiva y luego la no invasiva, mejoran la supervivencia de los pacientes con DMD. En una investigación (601) en Japón con 187 pacientes con DMD se encontró que la edad promedio de muerte antes de 1984 cuando no se trataban era de 18.6 años ±2.9, en un grupo de pacientes tratados con ventilación mecánica fue de 28.1±8.3 años y en el grupo de pacientes tratados con ventilación no invasiva la sobrevida del 50% fue 39.6 años.

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 64 registros por búsqueda sistemática, se evaluaron 49 resúmenes, de éstos se excluyeron 15 porque no respondían la pregunta planteada. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia*. De los 34 artículos seleccionados para revisión en texto completo, se excluyeron 5 por no responder la pregunta y 6 no se recuperaron en texto completo a partir de las bases de datos y revisadas. Entre los 23 estudios incluidos en el análisis, se identificaron 10 de casos y controles, 4 series de casos, 3 de cohortes, 1 metaanálisis, 1 revisión sistemática, 1 de corte transversal, 1 revisión narrativa, 1 consenso de expertos y 1 de correlación entre pruebas diagnósticas. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

El estudio de Phillips (598) analizaron los registros de las espirometrías realizadas rutinariamente a 58 pacientes con DMD, con el objetivo de establecer si existe una relación entre el cambio en la capacidad vital y la mortalidad por afectación respiratoria, y determinar qué nivel de deterioro ventilatorio es un mejor

factor pronóstico de mortalidad. Los investigadores encontraron que los resultados de la espirometría fueron anormales desde la entrada al estudio, con una mediana de VEF de 1.60 L y de CVF de 1.65 L. Durante un periodo de seguimiento de 2 años, 37 pacientes murieron, la edad promedio al momento de la muerte fue de 21.5 años (rango 15 -28.5). La variable de edad cuando la capacidad vital cae por debajo de 1 L fue el mejor marcador de mortalidad a una edad menor a 20.5 años.

Brunherotti (597) estudió la correlación entre las escalas funcionales Egen Klassifikation (EK) y el Índice de Barthel (IB), y los parámetros de función respiratoria. Se obtuvieron datos de espirometría, presión respiratoria máxima y gases arteriales en 26 pacientes con DMD. De acuerdo a sus resultados y a la puntuación en las escalas EK e IB, los pacientes fueron asignados a dos categorías: alto o bajo riesgo de ventilación no-invasiva. Los investigadores clasificaron al grupo de pacientes como entre leve y moderada insuficiencia respiratoria restrictiva, con una media de gases arteriales dentro del rango normal. Los resultados muestran una buena correlación entre las escalas funcionales y los resultados de la espirometría, pero no entre las escalas y las medidas de gases arteriales.

El estudio de Gauld (607) evaluó el flujo pico de tos y su relación con los datos de espirometría en 47 niños con DMD (media de edad 12.6 años, rango 6.0–18.6). En el estudio se afirma que cuando el flujo pico de tos cae por debajo de 270 L/min, el aclaramiento mucociliar podría ser afectado durante una enfermedad viral. Los investigadores encontraron que la CVF<2.1 L o el VEF_1<2.1 L/seg sugieren la necesidad de medir el flujo pico de tos para determinar la intervención que mejore el aclaramiento mucociliar de los niños.

En la investigación de Hukins (602) el objetivo fue determinar que parámetros de la función pulmonar diurna están asociados con la hipoventilación nocturna, considerando que la hipoventilación durante el sueño en los pacientes con DMD generalmente precede a la falla respiratoria diurna. En el estudio se evaluó la función respiratoria en 19 pacientes, utilizando espirometría, volúmenes pulmonares, presión máxima de boca y gases arteriales, y la compararon con los resultados de la polisomnografía. Los investigadores encontraron que la VEF_1 de 40% tuvo una sensibilidad del 91% y especificidad del 50% para identificar los pacientes con SaO_2<90% durante el sueño. La $PaCO_2$ >45 mm Hg tuvo una sensibilidad similar (91%), pero fue más específico (75%), y el exceso de bases >4 mmol/L fue altamente específico (100%) pero menos sensible (55%). Los investigadores concluyen que en pacientes con DMD, los gases arteriales se deben realizar cuando la VEF_1 cae por debajo del 40% del valor predicho; y que la polisomnografía se debe considerar cuando la $PaCO_2$ es >45 mm Hg, particularmente si el exceso de bases es >4mmol/L.

En el estudio de Laub (599) en 352 pacientes con enfermedad neuromuscular (35 con DMD), se buscó esclarecer los factores clínicos o fisiológicos que motivan el inicio de la ventilación mecánica en casa. Los investigadores encontraron que los pacientes con este tipo de enfermedad son moderadamente hipercápnicos ($PaCO_2$:7.0), y que ninguno de los motivos clínicos para iniciar la ventilación mecánica se relaciona con los niveles de $PaCO_2$, los investigadores enfatizan en que los niveles de CO_2 fueron iguales en pacientes con y sin somnolencia diurna y cefalea, debido a que el mecanismo fisiopatológico que explica estos síntomas no se debe sólo a los niveles de $PaCO_2$ sino a la duración de la retención de CO_2. También encontraron que la capacidad vital fue cercana al 40% de lo predicho en el grupo total de pacientes, pero que es significativamente más baja en los pacientes con DMD (26% de la predicha).

El estudio de Lo Mauro (603) examinó 66 pacientes con DMD en diferentes estadios de la enfermedad (edad promedio 12.6, DE=0.6 años) y los comparó con controles sanos emparejados por edad. Recogieron información de espirometría, volúmenes pulmonares y saturación de oxígeno nocturna, además evaluaron el patrón ventilatorio y las variaciones en los volúmenes de la pared torácica con pletismografía en posiciones sedente y supina. Los autores reportan una reducción progresiva de la CVF, el VEF_1 y la PEF a medida que se aumenta la edad (p=0.001) y sugieren que la evaluación del patrón de movimiento de la pared torácica en pacientes despiertos y en posición supina es un indicador de alteración en los músculos respiratorios.

Finalmente, el consenso de la Sociedad Americana de Tórax sobre el tratamiento respiratorio de pacientes con DMD, recomienda como prueba rutinaria de la función respiratoria de estos pacientes la espirometría, específicamente la medición de la CVF y el VEF_1 (604). Así también lo recomienda la guía de tratamiento multidisciplinario de la DMD (603) y la de diagnóstico y tratamiento de la DMD de 2010 (606).

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Todos los estudios fueron del tipo observacional: cohortes, casos y controles, series de casos y transversales. La evidencia fue descriptiva e indirecta puesto que sólo un estudio evaluó las características operativas como prueba diagnóstica de la espirometría y los gases arteriales para detectar hipoventilación nocturna, como un hallazgo inicial de enfermedad pulmonar. No se encontraron estudios que evaluaran la gammagrafía para la detección de enfermedad restrictiva respiratoria en pacientes con DMD. Los estudios reportan resultados consistentes en relación a que el VEF_1 es el parámetro que mejor se asocia con la presencia de enfermedad respiratoria y con la evolución hacia requerir soporte ventilatorio.

Efectos adversos
En ninguna de las investigaciones se reportan efectos adversos por la realización de la espirometría ni los gases arteriales.

Balance entre beneficios y daños
Dado que la hipoventilación nocturna es un elemento constitutivo de la enfermedad restrictiva pulmonar en los pacientes con DMD, y que puede aparecer tempranamente en comparación a otros signos y síntomas, es posible afirmar con la evidencia encontrada que la espirometría, principalmente el parámetro VEF_1 es el más sensible para detectar enfermedad restrictiva pulmonar, y que cuando éste es menor a 40% del predicho, tiene utilidad solicitar gases arteriales para evaluar la $PaCO_2$ y el exceso de bases.

Cuándo está indicada la realización de una polisomnografía con oximetría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne- Becker, cinturas, miotónica cuándo está indicada la realización de una polisomnografía completa con oximetría?

62. Recomendación	
Se sugiere la realización de una polisomnografía completa con oximetría y capnografía en los siguientes casos: pacientes con distrofia muscular Duchenne/Becker, de cinturas o miotónica con síntomas de apnea del sueño o de hipercapnia, falla respiratoria, Volumen Espiratorio Forzado1 <40% predicho, Capacidad Vital Forzada <50% predicho, Capacidad Vital Forzada <1.25L y cada año cuando el paciente pierde la marcha independiente para determinar la necesidad de la ventilación no invasiva. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Introducción

En la Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) la falla ventilatoria es la principal causa de muerte, por lo cual la detección temprana de alteraciones respiratorias, que usualmente inician en el sueño, lleva a instaurar el tratamiento adecuado y prolongar la vida. Estas alteraciones respiratorias se presentan también en la Distrofia de Becker y la de cinturas (608-609).

La frecuencia de presentación de alteraciones del sueño en 32 pacientes con DMD llevados a polisomnografía fue de 31% para apnea obstructiva (media de edad 8años), 32% hipoventilación (media de edad 13 años), 46% con estudio normal (media de edad 10 años) (608). En otra serie se estudiaron con polisomnografía21 pacientes que no caminaban, con edad entre 13 a 23 años, asintomáticos de hipoventilación y apnea, se encontró que 62% tenían hipoxemia durante el sueño y 57% tenían apneas, de estas el 60% era obstructiva (610).

Se han observado dos tipos de trastornos, con una presentación bimodal: Apnea obstructiva del sueño en la primeara década e hipoventilación en la segunda. Para el diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño la prueba de oro hasta el momento es la polisomnografía, desafortunadamente los síntomas clínicos no se correlacionan directamente con los hallazgos la misma. El diagnóstico de hipoventilación nocturna se basa en encontrar hipercapnia sostenida (608-609).

En la descripción de la evidencia de la pregunta 8.1 se presentaban pacientes llevados a espirometría que se beneficiaban de ventilación; dado que las alteraciones respiratorias inician en la noche, se ha intentado buscar la relación entre los parámetros de la espirometría y la polisomnografía. En este sentido el trabajo de Hukins (611) reporta 19 pacientes mayores de 12 años con DMD, que fueron llevados a polisomnografía y espirometría y encontraron que no hubo relación entre la edad y el grado de saturación de oxígeno, que un volumen espiratorio forzado en el primer minuto <40% del predicho tenía un 91% de sensibilidad y 50% de especificidad para un tiempo total de sueño menor a 90% considerándolo como mala calidad de sueño. El exceso de bases de >4mmol/L fue 100% específica y 55% sensible para un tiempo total de sueño <90%.

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia muscular de Duchenne-Becker, de cinturas o miotónica y polisomnografía, se identificaron 45 estudios mediante búsqueda sistemática, 10 por búsqueda manual y de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia*. Se podía dar respuesta a la pregunta con 4 de los artículos, tres de ellos consenso de expertos, una descripción de 43 pacientes

con distrofia miotónica, y no se identificó ningún ensayo clínico. Una de las guías evaluadas presenta una aproximación a la respuesta de la pregunta. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

En la evaluación de las alteraciones respiratorias, la literatura hace referencia especialmente a pacientes con DMD. Se encontró un artículo en el que por consenso de expertos se llegó a la indicación de vigilar la función respiratoria inicialmente con la Capacidad Vital Forzada (CVF) al menos cada año mientras el paciente esté deambulando y de intensificar la búsqueda de alteraciones cuando pierda la marcha.

Recomiendan la medición de oximetría y capnografía nocturna, continúas si el paciente presenta alguno de los siguientes:

- Signos y síntomas de hipoventilación (fatiga, disnea, cefalea matinal o continua, más de 3 despertares nocturnos, dificultad para ser despertado, hipersomnia, despertares con disnea y taquicardia, falla en atención, pesadillas frecuentes).
- CVF<40% delo predicho.
- Hipercapnia diurna despierto, en sangre o ETCO2>45 (medición del CO_2 al final de la espiración).
- Oximetría mientras está despierto <95%.
- CVF <1.25 litro en adolescentes o adultos.

Mencionan que hay controversia sobre la comparabilidad de pruebas entre la pulsoximetría con capnografía vs la polisomnografía para detectar las alteraciones iniciales de oxígeno y dióxido de carbono durante el sueño. Finalmente indican que se pueden usar ambos métodos según la disponibilidad y la experiencia en cada sitio o la preferencia del clínico (612).

La *American Thoracic Society* (ATS) igualmente por consenso de expertos (613), recomienda que en cada cita se pregunte al paciente por síntomas que sugieran alteraciones de la respiración durante el sueño. Una vez que el paciente pierde la marcha se debe evaluar idealmente con polisomnografía anual que incluya monitoreo continuo de CO_2, donde se tenga disponible, pues el método alternativo que es la capnografía con oximetría no detecta otras alteraciones de la respiración asociadas al sueño como la resistencia aumentada de las vías aéreas superiores. En pacientes con falla respiratoria en los estados más tempranos se debe hacer polisomnografía para identificar la hipoventilación en el sueño y definir el inicio de la ventilación no invasiva.

Wagner (614) en un reporte de caso hace énfasis en los hallazgos de la polisomnografía de un paciente que ya no caminaba ni lograba hacer las pruebas de espirometría, quien presentaba apnea, desaturación de oxígeno, hipercapnia nocturna y llama la atención sobre la importancia de la capnografía durante el estudio de sueño para el diagnóstico temprano de la hipoventilación alveolar, que no se refleja en la saturación de oxígeno. Para Wagner y Berry los signos más tempranos de falla respiratoria en los pacientes con DMD son detectables generalmente durante el sueño, por ello se debería realizar polisomnografía con capnografía anualmente luego de requerir silla de ruedas o tener síntomas, y no usar oxígeno para tratar la hipoxemia nocturna porque puede empeorarla.

Bersanini (615) realizó un estudio que incluyó 20 pacientes con DMD para encontrar elementos predictivos de la alteración respiratoria durante el sueño en un grupo de pacientes con enfermedades neuromusculares que no tenían aún alteración diurna. Reportó que la $PaCO_2$ diurna mayor de 38 mmHg predijo la hipercapnia nocturna para todos los pacientes con alteración neuromuscular, no reportó los datos de los pacientes con DMD.

La polisomnografía está entre los métodos de monitorización diagnóstica de recambio gaseoso en pacientes con síntomas o signos de hipoventilación como fatiga, disnea, cefalea matutina o continua y disfunción del sueño dada por más de tres despertares nocturnos, difícil activación, hipersomnolencia, despertar y disnea con taquicardia, dificultad en la concentración y pesadillas. En pacientes con DMD es la propuesta de la guía del CDC publicada en Lancet en el 2010 (616), consideran que su elección depende de la disponibilidad local, experiencia y preferencia del clínico. Consideran que la realización de esta prueba es necesaria para definir el uso de ventilación nocturna, pues está indicada si hay un índice apnea hipopnea >10 por hora en la polisomnografía o 4 o más episodios de SpO2 <92%, o una caída en al SpO_2 de al menos 4% por hora de sueño; en estos casos recomiendan ventilación no invasiva precedida por técnicas de reclutamiento de volumen pulmonar y tos asistida.

Laberge (617) en una muestra de 43 pacientes con DM tipo 1, fueron llevados a polisomnografía observando que 86% de los pacientes tenían un índice de apnea/hipopnea >5, de predominio obstructivo, y en 12 pacientes este índice fue mayor a 30; la prueba de latencia de sueño múltiple <8 minutos y la escala de Epworth fue >11 en 50% de los pacientes. No hubo asociación entre la escala de Epworth y la prueba de latencia múltiple. Esta alta frecuencia de somnolencia diurna, y apneas del sueño graves indican el uso rutinario de entrevistas de sueño, polisomnografía y prueba de latencia múltiple en todos los pacientes con DM tipo 1.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Para el análisis final de la calidad de la evidencia GRADE no se consideró ningún estudios pues la respuesta a la pregunta es indirecta, no se logró con los estudios y son especialmente consensos de expertos y reportes de caso.

Efectos adversos
No reportaron efectos adversos.

Polisomnografía completa vs ambulatoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne- Becker o de cinturas y sospecha de síndrome de apnea e hipopnea de sueño, la polisomnografía completa comparada con la poligrafía ambulatoria es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar apnea de sueño?

63. Recomendación	
No se sugiere la poligrafía ambulatoria en pacientes con distrofia muscular Duchenne/Becker o distrofia de cinturas y sospecha de síndrome de apnea e hipopnea de sueño para diagnosticar apnea de sueño. Se sugiere la polisomnografía completa. *Recomendación débil en contra, calidad de la evidencia muy baja*.	↓? ⊕○○○

Introducción

En la distrofia muscular de Duchenne (DMD) además de la hipoventilación asociada a la debilidad muscular, se han descrito apneas obstructivas y centrales mientras el paciente duerme; además, en la distrofia de cinturas y en la de Becker también se han reportado alteraciones respiratorias asociadas al sueño. La prueba de oro para el diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño ha sido la polisomnografía nocturna con oximetría, que también permite clasificar correctamente las apneas centrales y mixtas; sin embargo, existen monitores portátiles de diferentes grados de complejidad que se han venido presentando como posibles alternativas para el diagnóstico de este síndrome, los cuales se pueden utilizar en casa y sin necesidad de personal técnico durante el registro (618-620).

Fundamentación de la evidencia

Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia muscular de Duchenne- Becker, Cinturas y polisomnografía comparada con poligrafía ambulatoria, se identificaron 7 estudios mediante búsqueda sistemática, 3 por búsqueda manual y de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia*. Tres estudio contestaron la pregunta, pero no se identificó ningún ensayo clínico y no había información en ninguna de las guías evaluadas. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

La Academia Americana de Trastornos del Sueño en 2007 realizó una publicación basada en la revisión de la literatura y concepto de expertos sobre la utilidad de los monitores portátiles para el diagnóstico de apnea del sueño en la población general. Menciona la diferencia en cuanto a complejidad de la amplia gama de equipos con la siguiente clasificación:

- Tipo I es el polisomnograma convencional realizado en el laboratorio, bajo supervisión del personal técnico y que tiene siete o más canales de registro (electroencefalograma, electrooculograma, electromiograma, flujo respiratorio, esfuerzo respiratorio, pulsoximetría, electrocardiograma).
- Tipo II se considera un tipo de polisomnograma ambulatorio pues el paciente puede dormir en casa, sin supervisión técnica, tiene 7 canales o más, incluye oculograma y canales de electroencefalografía que permiten identificar las etapas y la fragmentación del sueño (619).
- Tipo III incluye solo 4-7 canales para registrar la función cardiorespiratoria.
- Tipo IV solo tiene uno o dos canales, uno de ellos para la oximetría.

Concluyen que si bien esta tecnología viene en desarrollo y cada vez se logran incluir mayor número de sensores para mejorar la precisión de los equipos, apenas se puede decir que son promisorios, pues en la literatura son escasos los reportes de comparación de los monitores en casa vs la polisomnografía convencional.

Los pocos estudios en que se basa la sensibilidad y especificidad la polisomnografía ambulatoria con dispositivos tipo II indican que aunque estos miden el sueño, no tienen sensibilidad o especificidad adecuadas para el diagnóstico de síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño ni en laboratorio ni en casa, pues los falsos negativos pueden ser de hasta 15%. Con dispositivos tipo III se reporta hasta un 17% de falsos negativos.

Si bien se indican como alternativa a la polisomnografía convencional para diagnóstico en pacientes de la población general, estos deben tener alta probabilidad pre-test de síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño moderada a grave, cuando estos pacientes tienen dificultad para ser llevados al laboratorio por inmovilidad, seguridad o por enfermedades críticas. Concluye que los monitores portátiles no son apropiados para el diagnóstico de apnea obstructiva en pacientes con comorbilidades significativas que puedan disminuir la precisión de estos equipos. Entre estas comorbilidades menciona específicamente las enfermedades neuromusculares, pues de los 37 estudios en los que se han evaluado estos monitores solo 2 mencionaron que no fueron excluyentes, aunque tampoco fueron representativos de poblaciones especiales como las de pacientes con enfermedades neuromusculares. Dado que no hay estudios que apoyen la precisión diagnóstica en pacientes con esta comorbilidad, el polisomnograma en el laboratorio sigue siendo la prueba de oro para el diagnóstico de síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (621).

El estudio piloto de Kirk y col. (618) evaluó los hallazgos de polisomnografía convencional más capnografía vs dos monitores portátiles: *Snoresat* (que mide oximetría más ronquido y Edentec (que mide flujo nasal y oximetría más pulso arterial), en 11 pacientes con DMD, mayores de seis años, la mediana de CVF (capacidad vital forzada) fue de 70% (15 a 104) y 10 de los estos tenían oximetría y capnografía diurnas normales. Con polisomnografía se encontraron trastornos respiratorios graves asociados al sueño en tres pacientes, que presentaron hipoventilación marcada en el sueño REM e índice de apnea hipopnea elevado, indicando la presencia de apnea del sueño, con eventos obstructivos principalmente, pues aunque se reportaron apneas centrales estos valores fueron menores de cinco por hora (0 a 1.9/hora), uno de los pacientes, gravemente enfermo, no se pudo comparar porque tuvo que remitirse a la unidad de cuidados intensivos. El monitor Edentec (*Nellcor Puritan Bennett*) subestimó la gravedad del trastorno respiratorio y reportó como afectado a un individuo sin anormalidades en la polisomnografía convencional. El monitor *Snoresat* (*Saga Tech Electronics Inc.*) reportó mayor número de eventos respiratorios que los reales. Concluyen que estos datos preliminares son promisorios para detectar apnea del sueño en DMD con monitores como el *Snoresat* (que no reporta falsos positivos) aunque sí da un valor más alto de eventos respiratorios anormales que los reales, pero no logran establecer sensibilidad ni precisión de estos equipos. Además mencionan que en estos pacientes la anormalidad inicial parece ser hipoventilación: hipercapnia con hipoxemia en REM, como se ha reportado en otros estudios y que cuando se sospecha implica adicionar la capnografía al polisomnograma con oximetría.

En la literatura hay pocos reportes de apnea hipopnea asociada al sueño en pacientes con distrofia de cinturas. En un estudio (620) de pacientes con distrofias hereditarias se incluyeron 4 pacientes con distrofia de cinturas, observando en todo el grupo que de los datos de espirometría y la capacidad vital inspiratoria cuando fue <40% de lo predicho, se correlacionaba con la alteración de los gases y sugieren que cuando se reporte este valor se debe realizar polisomnografía. Sin embargo, para el diagnóstico hacen referencia a la polisomnografía convencional más capnografía, no a la poligrafía ambulatoria.

La comparación entre los métodos portátiles y las polisomnografía convencional no se pudo documentar con estudios en pacientes con distrofia muscular. En población general se encontraron estudios que comparaban ambas pruebas. En 51 pacientes con sospecha de síndrome apnea obstructiva de sueño se analizaron los resultados de forma independiente y ciega, de la polisomnografía y un dispositivo portátil tipo III con un índice de apnea hipopnea de 10 como el punto de corte para el diagnóstico, se encontró una sensibilidad de 97% y una especificidad de 100% con un análisis manual superior al método automático que mostró una sensibilidad de 83% y especificidad de 95% (622).

Man (623), comparó un dispositivo portátil tipo III y la polisomnografía en 104 pacientes con quejas de sueño, encontrado una correlación con el índice de apnea de 0.94, y del índice apnea e hipopnea 0.97, la sensibilidad fue de 82.6% y la especificidad del 91.4% usando un índice de apnea mayor a 5. Estos equipos son útiles para identificar pacientes con síndrome de apnea hipopnea obstructiva moderada a grave con índices apnea/ hipopnea 15 y 30 respectivamente; sin embargo, el punto de corte en la polisomnografía convencional es 5 o más eventos, esto explica las sensibilidades y especificidades altas encontradas en estos estudios de dispositivos portátiles comparados con la polisomnografía.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

Para el análisis final de la calidad de la evidencia GRADE no se consideró ningún artículo porque son reportes de caso, o consensos de expertos.

Efectos adversos

No fueron reportados efectos adversos.

Prueba para diagnosticar escoliosis en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne y Becker cuando está indicada la realización de una prueba para diagnosticar escoliosis?

64. Recomendación	
Se recomienda el seguimiento clínico y radiológico para diagnóstico de escoliosis en pacientes con distrofia muscular Duchenne entre los 10 a 14 años de edad, o cuando se pierda la capacidad de caminar y se requiera silla de ruedas, o cuando se observe deformidad de la columna o asimetría de la espalda en el examen físico. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○
64. Recomendación	
Se recomienda seguimiento clínico y radiológico para el diagnóstico de escoliosis en pacientes con distrofia muscular de Becker cuando se pierda la capacidad de caminar y se requiera silla de ruedas, o cuando se observe deformidad de la columna o asimetría de la espalda en el examen físico. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

Introducción

La escoliosis se define como una deformidad en tres dimensiones de la columna que incluye una curva en el plano frontal superior a los 10º. Esta complicación suele aparecer en los pacientes con distrofia muscular cuando pierden la capacidad de caminar, por esto la mayoría de las revisiones se enfocan hacia el tratamiento de la escoliosis en la DMD (68%-90% de los pacientes la presentan), aunque también se reportan en la distrofia facio-escapulo-humeral y la de Becker. En la guía de Mullender (624), se menciona que la escoliosis se desarrolla, principalmente en la región toracolumbar, cuando el paciente pierde la capacidad de caminar y se vuelve dependiente de una silla de ruedas. Ni la gravedad de la escoliosis ni su tasa de progresión se pueden predecir por la edad a la cual se pierde la capacidad de marcha o a la que se inicia el colapso de la columna. Sin embargo, la presencia de lordosis lumbar y la capacidad de bipedestación o marcha por encima de los 13 años se consideran factores protectores que evitan el desarrollo de la escoliosis. Por el contrario, el brote de crecimiento en la adolescencia y una inclinación pélvica durante la posición sedente en la silla de ruedas pueden agravar la progresión. Las imágenes de la columna, generalmente radiografías en proyección postero-anterior y lateral, son importantes para evaluar el grado y monitorear la progresión de la escoliosis.

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron un total de 347 publicaciones en las búsquedas sistemática, la manual y recomendación de expertos. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia*. Finalmente se incluyeron 11 artículos en el análisis, incluyendo una guía basada en la evidencia y opinión de expertos en el tratamiento de la escoliosis en varias enfermedades neuromusculares. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Esta pregunta busca determinar en DMD y DMB, la mejor manera para predecir el inicio de la escoliosis y cuando sea necesario solicitar exámenes para confirmarla. La evidencia encontrada responde la pregunta en tres maneras: el seguimiento de la escoliosis puede basarse según la evolución natural de la enfermedad cual es la edad promedio de inicio de la escoliosis; según el momento en que se pierde la marcha y se requiere la silla de ruedas y finalmente, según la evaluación clínica.

Descripción y análisis de la evidencia

Indicación de acuerdo a la edad:

En DMD, la necesidad de la silla de ruedas usualmente ocurre alrededor de los 12 años (625). Otros autores han documentado que la pérdida de la ambulación en la DMD ocurre alrededor de los 10-14 años de edad (626). En Becker, por su inicio más tardío, la pérdida de la marcha ocurre desde adolescencia en adelante (625).

Oda y col. (627) después de analizar el curso natural de la deformidad de la columna con 46 pacientes con DMD; concluyen que la edad de pérdida de la capacidad ambulatoria no fue un predictor para clasificar el tipo de deformidad. Tampoco fue la edad en que el ángulo de Cobb fue de 30°. Ellos clasificaron la deformidad de la columna en tres tipos: 1. Progresión constante de la escoliosis con cifosis, 2. Transición de la cifosis a lordosis antes de los 15 años y 3. Deformidad menor sin cambios longitudinales prominentes.

Kinali y col. (628) en un estudio con 123 pacientes con DMD, concluyen que si bien la escoliosis se puede identificar al final de la fase de ambulación del paciente, es durante la pubertad que la curva progresa. El 50% de los pacientes presentaron un empeoramiento agudo de la escoliosis a los 13 años y se encontró escoliosis leve no progresiva en 23%. El análisis univariado mostró que los pacientes con DMD con una escoliosis moderada (31-50°) o grave (>50°) tenían un 89% más de posibilidades de que el inicio de la escoliosis hubiera sido antes de los 14 años (OR=0.11 IC 95% 0.03-0.037 p<0.0001).

Indicación después de pérdida de la ambulación y necesidad silla de ruedas:
Algunos autores mencionan que la evaluación de la escoliosis antes de que el niño esté en silla de ruedas es usualmente innecesaria, pero una vez que el niño sea incapaz de caminar, se deben tomar rayos X antero posteriores, cada 6 meses (626). Un estudio (629) de 105 pacientes con DMD describe que la escoliosis se desarrolló en el 95% de estos después de la pérdida de la ambulación.

Lord y col. (630) evalúan retrospectivamente las historias de 88 niños con DM de Duchenne, encuentran que la escoliosis y la dependencia a una silla de ruedas son fenómenos relacionados con la edad, pero que la relación entre ambos solo es significativa luego de que el niño lleva 3.5 años en silla de ruedas. Sin embargo, llama la atención que 24% de los niños desarrollaron escoliosis antes de perder la ambulación.

Shapiro y col. (631) determinaron la frecuencia, la velocidad y el grado de desarrollo de la escoliosis en 88 pacientes dependientes a la silla de ruedas con DMD que no estaban recibiendo tratamiento con esteroides. Las radiografías se estudiaron desde el momento en que los pacientes se convirtieron dependientes a la silla de ruedas hasta el momento de la fusión espinal o la última evaluación si no se realizó la cirugía. Una escoliosis ≥10° se produjo en 85 de 88 pacientes (97%), ≥20° en 78 de 88 (89%) y ≥30° en 66 de 88 pacientes (75%). El tiempo en una silla de ruedas fue un predictor altamente significativo de la magnitud de la curva escoliótica, independiente de la edad del paciente (p<0.001). La escoliosis se presentó en prácticamente todos los pacientes con DMD sin recibir esteroides, una vez que requirieron la silla de ruedas. El grado de deformidad empeoró con el tiempo a una tasa constante, comenzando en el momento de la dependencia a la silla de ruedas (p<0.001). En algunos no había escoliosis hasta tres años después de la dependencia, pero la escoliosis luego se desarrolló y aumentó a un ritmo constante.

Indicación de acuerdo a la evaluación clínica:
En el artículo de revisión de Janicki (632) acerca de escoliosis en general, no solo de las asociadas a distrofia, se recomienda realizar la radiografía una vez que se sospeche la presencia de una escoliosis en el paciente; es decir, cuando se observe deformidad de la columna o asimetría de la espalda.

Kinali (633) reporta la experiencia en el tratamiento de la escoliosis con 123 pacientes con DMD. Mencionan que evalúan los pacientes cada 4-6 meses y que si en la evaluación clínica se encuentra la presencia de escoliosis se le toman rayos X antero posteriores de columna en posición sedente, los cuales se repiten cada 6 meses.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
La calidad de la evidencia es muy baja. La mayoría son reportes de casos, sin control de sesgos ni medidas de asociación. También se decidió incluir revisiones narrativas de expertos en el tema, debido a la naturaleza de la pregunta desde el punto de vista del conocimiento de la historia natural y del pronóstico de la enfermedad.

Balance entre beneficios y daños
Aunque existe controversia en el tratamiento de esta alteración y no se ha demostrado que la cirugía de fusión espinal preserve la función pulmonar, se sugiere detectar tempranamente este padecimiento con el objetivo de vigilar su progresión y considerar el posible beneficio de una intervención para mejorar el posicionamiento en la silla de ruedas y la apariencia física. (Ver preguntas de cirugía, ortésis y tratamiento expectante para la escoliosis en Duchenne).

Osteodensitometría vs escalas FRAX/Q-FRACTURE con o sin corticoides

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor, y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker que reciben corticoides y no reciben corticoides, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor, y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

66. Recomendación	
Se sugiere realizar densitometría ósea en pacientes con distrofia muscular de Duchenne en el momento del diagnóstico, al inicio del tratamiento con esteroides y cada año mientras este tratamiento continúe o tenga historia de fractura patológica. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕○○○

Introducción
Los niños con alteraciones en la movilidad como los que tienen DMD presentan mayor riesgo de fractura, pues la fuerza muscular se relaciona con la resistencia ósea y si se reduce la primera se presentará lo mismo con la densidad ósea. La osteoporosis se caracteriza por una disminución en la densidad ósea y cambio en la microarquitectura del hueso, deteriorándolo y llevando a fragilidad y un aumento de la susceptibilidad a fracturas (634). Los pacientes con distrofias musculares tienen un riesgo 1.4 veces mayor de fractura comparado con la población general de igual sexo y edad, el cual aumenta al hacerlo la edad del grupo, es mayor en las mujeres y podría aumentar más al recibir tratamiento con esteroides (635-636). En mujeres posmenopáusicas el riesgo de fractura se valora con escalas FRAX/ QFracture (637).

Fundamentación de la evidencia
Para responder esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia muscular de Duchenne- Becker y densitometría comparada con escalas. Se identificaron 26 estudios mediante búsqueda sistemática, 4 por búsqueda manual y de expertos; ningún estudio contestó la pregunta directamente, aunque había

información indirecta en una de las guía evaluadas sobre la realización de la densitometría y el diagnóstico de la salud ósea. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia*. En la literatura revisada para responder la pregunta sobre el tratamiento con esteroides se obtuvo algo de información indirecta. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

La forma de diagnosticar la salud ósea encontrada en la literatura revisada, se refiere a la cuantificación de la densidad ósea con el equipo DEXA (*Dual Energy X ray Adsorptiometry*). No se encontró el uso de otros métodos como cuestionarios considerados para la pregunta.

Históricamente la valoración del riesgo de fractura en pacientes sin un diagnóstico clínico de osteoporosis se basa en la determinación de la densidad ósea, y esto con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), inicialmente restringidos a mujeres posmenopáusicas, luego a hombres mayores de 50 años, de todos los grupos étnicos, definido con el puntaje T. Pero estudios han mostrado que la mayoría de las fracturas ocurren con pacientes que aún no tienen el puntaje T de osteoporosis, por esto la OMS desde 2003 desarrolló una herramienta de valoración del riesgo de fractura a 10 años de cadera, vértebras, muñeca y húmero, llamado FRAX. El FRAX combina factores para definir el riesgo de fracturas, tales como la edad, índice de masa corporal, uso de glucocorticoides, osteoporosis secundaria, artritis reumatoide, historia parental de fractura de cadera, fumar, ingesta de más de 3 unidades de alcohol por día y se incluye la fragilidad ósea medida con densitometría. Esta escala se usa para definir la intervención según la Fundación Nacional de Osteoporosis de Estados Unidos y Canadá por un riesgo mayor o igual al 20% de tener una fractura osteoporótica mayor a 10 años. Se ha encontrado que dicha escala se asocia con el hallazgo de osteoporosis en la densitometría, por esto se podría usar para definir el inicio del tratamiento (638). En la propuesta del FRAX si la probabilidad de fractura es intermedia se debe monitorizar el paciente con medición de la densidad mineral ósea y si en algún momento esta es baja se debe dar tratamiento y continuar en seguimiento con la estimación del FRAX. Si la probabilidad de fractura con el FRAX es alta se debe tratar (639). Sin embargo, no se encontraron estudios en DMD que permitan aplicar este algoritmo a los pacientes.

La Fundación Nacional de Osteoporosis de Estados Unidos propone varias recomendaciones, una de ellas es la realización de determinación de la densidad mineral ósea en quienes han sufrido fracturas para evaluar la gravedad de la enfermedad, con DEXA cada 2 años, o hacer la medición luego de iniciar tratamiento o en un año según la condición clínica (637).

El Q Fracture es otro puntaje que calcula el riesgo de fractura osteoporótica mayor para unos años determinados. Este cálculo usa varios factores como la edad, el sexo, ser fumador, consumo de alcohol, asma, uso regular de esteroides, ataque al corazón o isquémico transitorio, historia de caídas, falla hepática crónica, artritis reumatoide, uso de antidepresivos tricíclicos, diabetes tipo 2, peso y talla, si es mujer se evalúa el uso de terapia restitución hormonal, problemas endocrinos, padres con osteoporosis o fractura de cadera, mala absorción gastrointestinal y síntomas de menopausia. La utilidad de estas dos herramientas el FRAX y Q fracture es que son algoritmos que permiten predecir el riesgo de fractura en una población de cuidado primario en salud y, en el caso del Q Fracture, sin medidas de laboratorio como la densitometría

ósea u otra medición de laboratorio, además se puede aplicar por computador; y permiten identificar pacientes con alto riesgo de fractura quienes se beneficiarían de intervenciones para reducirlo (640).

En la búsqueda de información para responder esta pregunta no se encontraron estudios en DMD que compararan la densitometría con las escalas FRAX, Q Fracture, solo estudios con estos puntajes en adultos mayores, mujeres posmenopáusicas, o en usuarios crónicos de esteroides por enfermedades reumatológicas (639).

El DEXA es el método preferido (641), es fácilmente disponible, relativamente barato y usa baja radiación, pero se puede afectar por la contractura muscular y por deformaciones óseas, lo cual dificulta la interpretación en niños con estas alteraciones. Para analizar los datos se debería contar con información propia de diferentes poblaciones y etnias (634).

La guía del CDC menciona que el examen DEXA es mejor para detección de osteoporosis y osteopenia que la radiografía (641) pues la densidad ósea se reduce 30% a 40% antes de ser evidentes los cambios en la radiografía, por lo cual se considera útil esta (634). Otro método mencionado es la tomografía computada cuantitativa que mide los cambios en el hueso trabecular, con datos volumétricos de tibia y radio pero es un estudio poco disponible (634).

La evaluación de la densidad ósea puede ser corporal total, aunque en usuarios de esteroides se prefiere la vertebral, por la vulnerabilidad de la columna a estos y en adultos usuarios de esteroides por otras enfermedades se mide también en la cabeza femoral. Se evalúa el número de desviaciones estándar que la densidad difiere de la media relacionada con la edad. El puntaje Z se refiere a la edad cronológica más que al tamaño o madurez sexual. En adultos los criterios del puntaje T de la OMS son: osteopenia cuando el puntaje está -1 a -2.5 desviaciones estándar por debajo de la media de un adulto joven y osteoporosis cuando es menor -2.5. En niños sugieren como definición de osteopenia puntajes Z menores de -1.5 desviaciones estándar de la media (634).

Los estudios consultados especifican el momento de evaluación al inicio del tratamiento con esteroides y luego cada año (642). Aunque otros estudios solo recomiendan la monitorización de la densidad ósea y niveles de vitamina D en sangre (643).

Otros estudios consideran la medición de indicadores de recambio óseo, calcio, vitamina D, hormona paratiroidea, magnesio, fosfato, fosfatasa alcalina, osteocalcina sérica, fosfatasa alcalina especifica de hueso, medición en suero y orina de productos de degradación del colágeno como piridinolina (634, 641).

En las recomendaciones de salud ósea que hace la guía del CDC (641) publicada en Lancet, se sugiere realizar medición de calcio, fosfato, fosfatasa alcalina y niveles de vitamina D, dos veces al año; y considerar la medición de magnesio, hormona paratiroidea, calcio en orina, sodio y creatinina. Además realizar una medición de densidad ósea con DEXA basal a los 3 años de edad o al iniciar los esteroides, la cual se de repetir anualmente si hay historia de fractura o uso crónico de estos, o si previamente se tenían puntajes Z menores a -2 desviaciones estándar. Menciona que el resultado del DEXA se debe interpretar con el puntaje Z en niños y el T en adultos. El consenso (634) de 2005 también recomienda medir la densidad mineral ósea corporal total, vertebral y de la cabeza femoral en pacientes usuarios de esteroides al inicio

del tratamiento y regularmente; este último no define claramente cuando hacer la medición en pacientes que no son usuarios de esteroides.

Mayo y col. (644) evaluaron la salud ósea de 39 niños que usaron deflazacort por largo tiempo, considerando que la salud ósea se ve influenciada por la progresión de la enfermedad, los esteroides y la acumulación de grasa. Recomiendan ajustar los puntajes Z de densidad ósea por estatura.

Se ha descrito una relación de la densidad ósea con la movilidad y la fuerza muscular. Larson (645) en Estados Unidos en 41 niños con DMD encontró que la densidad mineral ósea disminuyó levemente (media puntaje Z -0.8) en los niños que continuaban caminando pero la disminución fue mayor en los que no caminaban (media de puntaje Z -1.6); la disminución media fue de 3.9 desviaciones estándar bajo los puntajes Z normales durante el seguimiento. En 18 niños (44%) se presentaron fracturas y 66% de estas fueron en los miembros inferiores. El estudio de Söderpalm y col. (644) midió el impacto de la fuerza muscular y la función motora en la masa ósea en 18 pacientes con DMD, con edades entre 2.3 y 19.7 años, y en 6 pacientes con distrofia muscular de Becker con una edad al inicio de 10.8 a 18.9. Se siguieron por 4 años, midiendo la fuerza muscular y la densidad mineral ósea; el grupo de pacientes con DM de Becker aumentó la densidad ósea alrededor de los 10 años de edad comparado con el grupo de DMD; además en los pacientes con DMB hubo una correlación entre la densidad ósea y la fuerza muscular de los miembros inferiores.

La movilidad del paciente es un factor modificable que influencia la densidad mineral ósea, esto fue estudiado por Philippe (647) en 15 adultos con DMD, con una media de edad 26.6±14.9 años, 18 con distrofia de cinturas con una media de edad 39.8±15.7 y 12 pacientes con distrofia facioescapulohumeral con media de edad de 44.6±14.2 años. La información fue recolectada de forma prospectiva entre los pacientes que consultaban a un centro especializado y aceptaron participar. Todos los pacientes con DMD estaban en silla de ruedas, al igual que 22% de los pacientes con distrofia de cinturas y 8% de los que tenían distrofia facioescapulohumeral. Se utilizaron los criterios diagnósticos de la OMS y además se les midió el calcio, fósforo, hormona paratiroidea y niveles de vitamina D. Se encontró deficiencia de vitamina D en 94.3% de los pacientes, siendo muy bajos (<50% del nivel normal) en 51.4%. La densidad ósea de los pacientes con DMD era menor. Encontraron osteopenia en la cabeza femoral de la mitad de los pacientes que caminaban, pero ninguno de los que caminaban tenía DMD. Esta observación se debe asumir con cuidado pues no consideraron pacientes con DMD que continuaban caminando.

La densidad mineral ósea esta disminuida en pacientes con DMD. Bianchi et al midieron la densidad mineral ósea y hormonas calcio-trópicas en 22 niños con DMD que estaban en tratamiento con esteroides y en 10 que no los tomaban. La densidad mineral ósea fue evaluada con puntajes Z de densitometría ósea tomada con el equipo DEXA de todo el cuerpo y la columna lumbar. Al evaluar los niveles de calcio, fósforo y marcadores de recambio óseo así como hormonas calcio-trópicas, todos estaban alterados, especialmente en el grupo que recibía esteroides. La densidad mineral ósea estaba reducida en ambos grupos, con una mayor disminución en el grupo de esteroides: columna torácica y lumbar -3.9±1.4, miembros superiores -2.1±1 y miembros inferiores -3.5±1.5; comparado con el grupo sin esteroides: columna -2.6±1.3, miembros superiores – 1.3±0.9 y miembros inferiores -2.9±1.2. Como se puede ver esta reducción era mayor en columna y miembros inferiores y menor en los miembros superiores (648).

En los estudios de intervención con esteroides el efecto de estos sobre los hueso se determina con la densitometría, por ejemplo el ensayo clínico de Escolar (649), reportó la medición de la densidad mineral ósea con DEXA, encontrando una diferencia respecto a los puntajes Z de densidad ósea basales y los medidos a 12 meses (cambio puntaje Z -0.3 dosis diaria, +0.26 dosis semanal, p=0.001), favoreciendo al grupo de dosis semanal. El estudio observacional de intervención de Ricotti y col. (650) la densidad mineral ósea medida con equipo DEXA mostró puntajes Z <2.5 desviaciones estándar en el 5% de los usuarios de esteroides de forma intermitente y en 8% de los del régimen diario; además se presentaron fracturas vertebrales en 4% del grupo de tratamiento intermitente y 8% del diario.

En una de las cohortes de pacientes seguidas por más tiempo McAdam y col. (636) describieron la experiencia canadiense en el tratamiento con esteroides en DMD, sin reportar diferencia entre los usuarios de esteroides y quienes no, pero en una de las cohortes que analizó hubo 7 individuos con fracturas vertebrales en el grupo de usuarios de esteroides y ninguno en el grupo control, sin poder hacer una relación clara con la densidad ósea. Los anteriores hallazgos concuerdan con la fragilidad vertebral descrita por Quinlivan (634).

El reporte de la salud ósea basado en desenlaces centrados en el paciente, no fue común en los estudios revisados de esteroides, como el análisis retrospectivo de 35 pacientes alemanes hecho por Straathof (651), donde explican que del 21% de los individuos que presentaron fracturas óseas 4 individuos perdieron la capacidad de caminar.

No se pudo encontrar bibliografía que reportara la relación densidad ósea, fractura, continuidad de la marcha, calidad de vida como desenlaces centrados en el paciente, en relación a la forma de diagnosticar la osteoporosis, ni en la forma de predecir el riesgo de fractura.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

No se encontraron artículos que respondieran esta pregunta directamente. Se obtuvo información indirecta de un consenso de expertos y de estudios observacionales en pacientes con DMD. También se obtuvo información indirecta de un ensayo clínico de esteroides, un estudio prospectivo y dos retrospectivos que comparaban lo ocurrido con la densidad ósea en pacientes con esteroides, pero no se encontraron estudios que compararan las formas de medir el riesgo de fractura en los pacientes que usan o no esteroides. Como no se encontraron estudios de las escalas Q fracture ni FRAX en pacientes con DMD, estos datos fueron indirectos de estudios en adultos con otras enfermedades. Para el análisis final de la calidad de la evidencia con el método GRADE no se consideró ningún artículo.

Efectos adversos

No se reportaron efectos adversos en la realización de la densitometría, solo se reporta que la exposición a radiación es mínima, y la dificultad en su interpretación si había un índice de grasa corporal alto, contracturas

musculares o deformidades (634, 641). No se encontró referencia a la radiación a que se expone un paciente con la densitometría, la cual se reporta como baja (634).

Balance entre beneficios y daños

No se encontraron estudios para comparar beneficios y daños en realizar la densitometría o aplicar la escala para valorar el riesgo de fractura en los pacientes con DMD y tampoco la relación con la calidad de vida; la única aproximación a esto fue indirecta, con el dato de la proporción de pacientes que dejan de caminar luego de la fractura encontrado en el estudio observacional de Straathof y col. (651). Sin embargo, en los estudios observaciones y el ensayo clínico de esteroides que reportaron claramente el estado óseo de los pacientes, la forma de medirlo fue con densidad ósea con equipo DEXA.

Evaluación neuropsicológica vs test de inteligencia

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas la evaluación neuropsicológica completa comparada con la evaluación de test de inteligencia (cociente intelectual) y con evaluación psicopedagógica, mejora el rendimiento escolar?

67. Recomendación	
Se sugiere realizar prueba de inteligencia en pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas para diseñar una intervención apropiada según el contexto social y escolar específico del niño. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	★? ⊕○○○

Introducción

La prevalencia de retardo mental en pacientes con DMD es mayor (20%-50%) que en la población general (9%) (652) y estos tienen en promedio un Coeficiente Intelectual (CI) una desviación estándar por debajo del promedio poblacional, con un componente verbal específicamente bajo (653-654) y una alteración temprana en este aspecto de la Escala de Inteligencia Weschler (WISC-R) con un déficit en el lenguaje caracterizado por pobre expresión verbal, deficiencia en memoria a corto plazo (patrones, números y marcas verbales) y retardo en el desarrollo del lenguaje (654-655).

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 64 registros por búsqueda sistemática. Se evaluaron 49 resúmenes, de éstos se excluyeron 15 porque no respondían la pregunta planteada. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia*. De los 34 artículos seleccionados para revisión en texto completo, se excluyeron 5 por no responder la pregunta y 6 que no se recuperaron en texto completo a partir de las bases de datos y revisadas. Entre los 23 estudios incluidos en el análisis, se identificaron 10 de casos y controles, 4 series de casos, 3 de cohortes, 1 metaanálisis, 1 revisión sistemática, 1 de corte transversal, 1 revisión narrativa, 1 consenso de expertos y 1 de correlación entre pruebas diagnósticas. Los estudios que realizaron evaluaciones neuropsicológicas tenían diferentes objetivos, ninguno de ellos relacionado con planear intervenciones pedagógicas que mejoraran en el rendimiento escolar, como se planteó en la pregunta de esta guía. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Para efectos de identificar el aporte que cada estudio hace a la resolución de la pregunta en la guía, se agruparon los artículos en cuatro categorías de acuerdo al enfoque de los investigadores: 1. Dirigidos a explorar la asociación entre retardo mental o alteraciones cognitivas con ciertas isoformas del gen de la distrofina o de su expresión (Bardoni, Taylor, Kreiss, Moizard, Daoud, Wang y Wingeier); 2. Dirigidos a definir el perfil característico de alteración neuropsicológica en pacientes con DMD (Cotton, Cyrulnik y Hinton, Donders, Mento, Marini, Wicksell y Della Coletta); 3. Enfocados en evaluar el retardo mental como marcador del pronóstico de la enfermedad (Mochizuki y Desguerre); y 4. Enfocados en los tipos de escalas a utilizar para la evaluación neuropsicológica (Nardes y Poysky).

Estudios dirigidos a buscar asociación entre retardo mental en pacientes con DMD y variantes de la expresión de la distrofina:

Bardoni (656) encontró una correlación estadísticamente significativa entre la deleción en la región regulatoria Dp140 del gen de la distrofina y retardo mental en pacientes con Duchenne y Becker. Para el estudio utilizaron la Escala WISC para los mayores de 6 años y *Stanford Binet* para los menores, con el fin de calcular el FIQ. Encontraron una media de FIQ de 84.8 (DE=16.5) y 87.8 (DE=14.8) para pacientes DMD y BMD respectivamente. En total, 4 de 12 pacientes con DMD y 5 de 28 con DMB tuvieron retardo mental. Posteriormente Taylor, presentó resultados similares con un grupo de 62 niños con DMD (673), y luego Wingeier con 25 niños (675). Sin embargo, estas investigaciones están en contraposición con los resultados de Kreiss (674) que menciona que no hay relación directa entre la Dp140 y la función cognitiva de los niños con DMD.

En los estudios de Moizard (657) y Daoud (658) se encontró una relación entre retardo mental, medido por pruebas de inteligencia y neurocognitivas, y la expresión del Dp71. El primer estudio incluyó 12 niños con DMD y el segundo una cohorte de 81 pacientes con DMD/DMB.

En el estudio de Wang (659) se exploró la asociación entre retardo mental y el tipo de exones mutados. Los investigadores encontraron que al medir la inteligencia con la escala WIS-C China, los pacientes con mutaciones en los exones 56-79 tenían un CI más bajo (59.3±11.9), seguidos por los que tenían mutaciones en los exones 45-55 (88.6±1.9), exones 1-29 (97.5±9.6) y por último, en los exones 30-44 (102.8±3.8) $p<0.01$.

El estudio de Silva Pereira (660) buscaba correlacionar la inmunoexpresión del α-distroglicano y el rendimiento cognitivo en 17 pacientes con DMD. Aunque 9 de estos tuvieron un CI verbal por debajo del promedio, no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con la expresión de α-distroglicano.

Estudios dirigidos a definir el perfil característico de alteración neuropsicológica:

El metaanálisis de Cotton (652) exploró la asociación entre inteligencia y edad en niños con DMD. La muestra incluyó 1.224 niños y adultos jóvenes, las mediciones estandarizadas evaluadas fueron la Escala de Inteligencia de Wechsler (WIC) y la escala de inteligencia Stanford-Binet. No se detectaron diferencias en el resultado del CI ni en el total de la escala relacionadas con la edad; sin embargo, el CI verbal incrementó significativamente con la edad. Los incrementos relacionados con la edad se observaron en el WIS Información, Similaridades, Aritmética, Comprensión, *Digit span*, Organización gráfica, Diseño de bloques y

subescalas de codificación. Estos resultados sugieren, según los investigadores, que los niños más pequeños con DMD tienen déficits en el razonamiento verbal y el procesamiento verbal, mientras que los mayores de 14 años no tienen esas dificultades.

El estudio de Cyrulnik (663) examina el comportamiento adaptativo y las habilidades cognitivas en niños pequeños (edad 3-6 años) con DMD. A 20 niños con DMD y 20 niños sanos se les pidió completar pruebas neuropsicológicas y a sus padres se les solicitó diligenciar cuestionarios relacionados con el funcionamiento adaptativo y el desarrollo. Los investigadores encuentran que los niños con DMD tiene más retraso en las mediciones de funcionamiento adaptativo (Escala de Comportamiento Adaptativo Vineland) que los controles sanos. Adicionalmente, los niños con DMD muestran más alteraciones en diferentes aspectos de la cognición, como en las mediciones de lenguaje receptivo, lenguaje expresivo, habilidades viso-espaciales y de la motricidad fina, atención y memoria.

Los investigadores utilizaron no solo escalas de medición de inteligencia, sino además escalas específicas para evaluar las otras habilidades de lenguaje y de motricidad descritas. Los niños más pequeños tuvieron un rendimiento más bajo que los controles y que los niños mayores con DMD.

En otro estudio de Cyrulnik (664) los investigadores evaluaron la adquisición de los diez más comunes logros del desarrollo en niños con DMD (n=130) comparados con sus hermanos (n=59). Los niños debieron completar una batería de pruebas neuropsicológicas para la medición del lenguaje, la memoria y las habilidades viso-espaciales, entre ellos el *Peabody Picture Vocabulary Test*, tercera edición, y el *Raven's Colored Progressive Matrixes*. Los autores encontraron que los niños con DMD tuvieron mayor retraso para el logro de habilidades del desarrollo que sus hermanos, y que quienes se demoraron para hablar o caminar tuvieron un rendimiento más bajo en las pruebas neurocognitivas comparados con sus pares.

Donders (665) investigó los aspectos cognitivos, meta cognitivos y psicosociales del neurocomportamiento de 22 niños con Duchenne y los comparó con 18 hermanos no afectados, todos con edades entre 6 y 16 años. Las escalas utilizadas para la evaluación neuropsicológica fueron: la escala de inteligencia abreviada de Wechsler, así como subconjuntos de la escala de memoria de los niños (*Children's Memory Scale*) y del Sistema de Funcionamiento Ejecutivo de Delis-Kaplan (*Delis-Kaplan Executive Function System*). Los padres diligenciaron la Lista de Chequeo del Comportamiento del Niño (*Child Behavior Checklist*) y el Inventario de Comportamiento de la Función Ejecutiva (*Behavior Rating Inventory of Executive Function*). Los resultados mostraron que los pacientes comparados con sus hermanos tenían una relativa debilidad en mediciones verbales y no verbales y que la DMD se asociaba con dificultades en un amplio rango del neurocomportamiento.

Mento (666) buscando controlar el efecto que las alteraciones motoras pueden provocar en la evaluación cognitiva, comparó el perfil neuropsicológico de 14 niños con DMD (Edad promedio 8.2), y 14 con artritis reumatoide juvenil (edad promedio 9.1 años). Los investigadores realizaron una evaluación neuropsicológica amplia, incluyendo inteligencia, percepción, lenguaje, memoria y aprendizaje, atención, función ejecutiva, praxis y razonamiento. Se encontró que los niños con DMD tienen un CI verbal significativamente más bajo, al igual que la memoria verbal a corto plazo y habilidades fonológicas, así también un rendimiento más bajo en praxis y funciones ejecutivas. Los autores recomiendan considerar un amplio rango de dominios

cognitivos cuando se realicen evaluaciones neuropsicológicas a los pacientes con DMD, que incluyan habilidades verbales, de la función ejecutiva y praxis. También mencionan que alteraciones sutiles de la función ejecutiva se pueden considerar como un marcador sub-clínico de alteración cognitiva en pacientes con desórdenes del desarrollo.

Hinton tiene 3 investigaciones, en la primera (667) evaluó si los niños con DMD y BMD tienen afectada la comprensión facial, para ello se les entregó un test de apareamiento con cuatro tipos de reconocimiento visual (objetos, caras, afecto y situaciones de emparejamiento). Se compararon 50 niños con DMD/DMB y 20 hermanos sin la enfermedad. Encontraron que los niños con Duchenne tienen una alteración leve del reconocimiento facial. En la segunda investigación (652), 41 niños con DMD se compararon con sus hermanos de acuerdo a los resultados en una batería de pruebas neuropsicológicas dirigidas a medir las habilidades verbales, viso-espaciales, atención/memoria, pensamiento abstracto y logros académicos. Los investigadores encuentran que los niños con DMD tienen resultados similares a sus hermanos en la mayoría de mediciones, verbal, viso-espacial, memoria a largo plazo y habilidades abstractas, pero tienen un desenvolvimiento más bajo en el recuerdo de historias, comprensión auditiva y logros académicos (lectura, escritura y matemática). Según los autores este perfil indica que las habilidades de memoria de trabajo visual están selectivamente alteradas en pacientes con DMD y que eso contribuye a un limitado progreso académico.

La tercera investigación (668), evaluó las habilidades verbales y de memoria verbal en niños con DMD por medio de los instrumentos: Fundamentos de la Evaluación Clínica del Lenguaje (*Clinical Evaluation of Language Fundamentals*, tercera edición) y la Escala de Aprendizaje Verbal California para Niños (*California Verbal Learning Test for Children*). Se compararon 50 niños con DMD con hermanos no afectados (n=24) y un grupo de niños con parálisis cerebral (n=23). Los investigadores encuentran que los niños con DMD tienen valores normativos sutilmente más bajos, pero que tuvieron resultados similares a los controles en muchas mediciones. Las deficiencias fueron observadas sólo en actividades que requieren repetición verbal (recordar frases, conceptos y direcciones). En otras tareas del lenguaje, incluyendo pruebas de entendimiento y uso de gramática y entendimiento de relaciones semánticas, los niños con DMD responden bien.

Marini (655) estudió las habilidades cognitivas, lingüísticas y narrativas en un grupo de niños con DMD, los investigadores encontraron una reducción leve del CI, especialmente verbal, y en la atención visual y procesamiento de la memoria de corto plazo. En la evaluación lingüística no encontraron ninguna alteración de la habilidad lexical, ni receptiva (comprensión de palabras), ni expresiva (fluidez). Sin embargo, los autores afirman que las habilidades narrativas de los pacientes fueron inferiores a las de niños de su misma etapa del desarrollo, principalmente por la falta de verbos.

Wicksell (669) evaluó la cognición con énfasis en memoria, procesamiento de la información, habilidad para el aprendizaje y funciones ejecutivas, en 20 niños con DMD y 17 controles sanos, para ello utilizaron escalas neuropsicológicas específicas (*Block Span, Digit Span, Story Recall, Rey Auditory Verbal Learning Test, Rey Complex Figure Test, Spatial Learning Test, Verbal Fluency, Trail Making Test, Tower of London, Memory for*

Faces, y Raven's Coloured Progressive Matrices). En el grupo de DMD el rendimiento fue significativamente más bajo en todos los aspectos de memoria, aprendizaje y funciones ejecutivas, mientras que no hubo diferencias entre los dos grupos en la habilidad intelectual.

En la investigación de Della Coletta (670) evaluaron 20 niños con diagnóstico de DMD (edad promedio de 9.5 años, DE=2.3) en comparación a 16 niños sanos del mismo perfil económico y cultural (edad promedio 10 años, DE=2.6). Realizaron una evaluación cognitiva con la escala de inteligencia para niños Weschler (WISC-III) y calcularon el coeficiente intelectual completo. Además correlacionaron dichos resultados con los obtenidos por potenciales evocados auditivos (P300). Encontraron que el CI promedio de los niños con Duchenne fue de 64.35 (DE=14.12) y el de los niños sanos fue de 82.68 (DE=8.92) y la diferencia fue estadísticamente significativa. La diferencia en potenciales evocados auditivos (P300) no tuvo significancia estadística.

Estudios enfocados a evaluar el retardo mental como marcador del pronóstico de la enfermedad:
El estudio de Mochizuki (661) en una cohorte de 74 pacientes con DMD, estableció una importante relación entre el retardo mental (CI<70) y eventos vitales tales como: el primer paso (edad promedio 18.6 meses), pérdida de la ambulación (edad promedio 10.8 años), introducción al soporte ventilatorio (edad promedio 19.9 años), nutrición enteral (edad promedio 24.5 años) y muerte (edad promedio 25 años). De los 74 pacientes, 38% tuvieron retardo mental y estos iniciaron la marcha más tardíamente, requirieron ventilador y nutrición enteral más tempranamente y murieron más rápido que los pacientes DMD sin retardo mental. Los investigadores proponen la evaluación de la inteligencia para detectar aquellos pacientes que requieren un tratamiento más cuidadoso.

En el estudio de Desguerre (662) se buscaba identificar perfiles de presentación de la DMD de acuerdo a la edad de inicio de síntomas, presencia de algunas alteraciones motoras y retardo mental (medido por el test de inteligencia de Wechsler). Los investigadores encuentran que la combinación de comienzo de síntomas a los 2 años de edad y retardo mental (CI<70), asignan a los pacientes, con una sensibilidad de 93% y especificidad de 98%, al grupo clasificado como A, quienes tienen mayor afectación cognitiva y motora.

Artículos enfocados en los tipos de escalas a utilizar para la evaluación neuropsicológica:
La revisión de Nardes (671), reseñó 15 investigaciones sobre retardo mental en niños con DMD, entre ellas hay 3 que no indican el tipo de escalas utilizadas para la evaluación neuropsicológica, 2 estudios que solo utilizaron escalas de inteligencia (WISC y Benet) y los 10 restantes utilizaron más de una escala dirigida a diferentes aspectos neuropsicológicos.

En el reporte de la reunión sobre comportamiento en la DMD, del proyecto de padres de pacientes con DMD (672), se recomiendan los dominios que deberían evaluarse en los estudios neuropsicológicos de pacientes con esta enfermedad. En esta reunión participaron 18 personas, tanto clínicos, científicos, como representantes de padres, industria farmacéutica y de la salud pública. El reporte recomienda las dimensiones: inteligencia, desenvolvimiento verbal, logros académicos, logros fonológicos, lenguaje, atención y funciones ejecutivas, además propone los instrumentos apropiados para su medición.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

Todos los estudios fueron del tipo observacional: cohortes, casos y controles y series de casos, principalmente; además de 3 estudios agregativos, 1 sólo de ellos metaanálisis, pero de estudios publicados entre 1961-1999. La información fue recogida de manera prospectiva en unos y retrospectiva en otros. En ningún estudio se comparó el uso de pruebas de medición de inteligencia contra la evaluación neuropsicológica completa y psicopedagógica, ni se midió el impacto en el rendimiento escolar, por lo tanto la evidencia es descriptiva e indirecta. Los aspectos y la intensidad de la afectación neuropsicológica en los pacientes con DMD son variables de estudio a estudio, según el tipo de población evaluada y la escala utilizada para la medición, por lo tanto hay inconsistencias. Sin embargo, la mayoría de los estudios utilizaron no sólo una escala de medición de la inteligencia, sino una batería de instrumentos de medición de diferentes aspectos neuropsicológicos. Cuando se utilizó sólo la escala de medición de la inteligencia se hizo énfasis en el CI verbal más que en el global.

Efectos adversos

En ninguna de las investigaciones se reportan efectos adversos por la aplicación de escalas de evaluación neuropsicológica.

Balance entre beneficios y daños

En los estudios publicados se utilizaron diferentes escalas para evaluar el perfil de alteraciones neuropsicológicas de los pacientes con DMD, no se usó un único esquema, ni un conjunto específico de instrumentos, pero todos los estudios incluyeron por lo menos la evaluación del coeficiente intelectual. Aunque no se evalúa el impacto de la evaluación neuropsicológica en el rendimiento escolar, algunas publicaciones si mencionan que tener dicha evaluación puede permitir programar un acompañamiento psicopedagógico apropiado que permita un mejor desenvolvimiento académico del paciente.

Evaluación siquiátrica especializada vs escalas

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica con escalas comparada con la evaluación psiquiátrica especializada, es más precisa (VP, VN, FP, FN, Sensibilidad, Especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de trastornos del afecto (ansiedad- depresión)?

68. Recomendación	
No se recomienda la evaluación clínica con escalas en pacientes con distrofia muscular, para hacer diagnóstico de depresión. Ver GPC de Depresión en Colombia *Recomendación fuerte a contra, calidad de la evidencia muy baja.*	↓↓ ⊕○○○

Introducción

La atención médica de los pacientes con DMD y sus familias es incompleta sino cuenta con el soporte necesario para su bienestar psicosocial (676). Aunque muchos aspectos psicosociales no son exclusivos de los pacientes con DMD, si se reporta un incremento en el riesgo de sufrir de alteraciones en esta área

debido a factores sociales y emocionales relativos al tratamiento y a la propia evolución de la condición, que podrían resultar en aislamiento o exclusión social y acceso reducido a actividades sociales. Bushby menciona que además pueden presentarse problemas de ajuste emocional, ansiedad y depresión.

Aunque los trastornos del ánimo son descritos en los pacientes con DMD, Elsenbruch (677) evaluó el impacto de la DMD en el auto-reporte de la percepción de la Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) en pacientes de diferentes edades de una clínica neurológica de Alemania, con el propósito de definir si se requería mejorar el soporte psicosocial. Los investigadores aplicaron una encuesta sobre CVRS y un instrumento validado para detectar síntomas depresivos a 50 pacientes (n=15 niños entre 8-12 años; n=11 adolescentes entre 13-16; y n=24 adultos jóvenes entre 17-23). Los investigadores encontraron que en niños con DMD, casi todas las dimensiones de la CVRS estuvieron significativamente afectadas cuando se comparó con datos normativos de niños con otras enfermedades crónicas. Por el contrario, los adolescentes y adultos jóvenes no difirieron de esos datos normativos, a pesar de reducciones significativas en las puntuaciones de CVRS en los aspectos físicos. Los investigadores también reportaron no haber observado síntomas depresivos clínicamente relevantes en ninguno de los grupos de edad. La conclusión del estudio es que la DMD no siempre está asociada con alteración de la CVRS y con depresión clínica, aunque exista deterioro de los aspectos físicos.

Fundamentación de la evidencia

67 registros fueron identificados por búsqueda manual, 56 artículos y 11 guías de práctica clínica específicas para distrofia muscular de Duchenne. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* Se evaluaron 44 resúmenes de artículos y la totalidad de guías encontradas. Después de la revisión ningún artículo fue seleccionado para responder la pregunta planteada, y sólo 1 guía abordó aspectos relativos a la atención psicosocial (676).

Descripción y análisis de la evidencia

No se encontraron artículos que específicamente abordaran el aspecto de la pregunta, es decir, la utilización de instrumentos para hacer diagnóstico de depresión en niños con DMD. Se hizo una búsqueda de guías que hicieran recomendaciones específicas sobre escalas apropiadas para hacer diagnóstico de depresión en niños y adolescentes. Se identificó la guía NICE que hace una recomendación específica sobre el uso de instrumentos de tamización, en la que recomiendan, debido a sus propiedades sicométricas, la escala *Mood and Feelings Questionnaire* (MFQ) (678). Sin embargo, esta escala no se encuentra validada en Colombia.

Posteriormente se hizo una búsqueda de instrumentos validados nacionalmente y que pudieran tener esta función de tamización, se encontró en las investigaciones de Herrera (679) y Segura (680), la utilización de la escala CDI, Inventario de depresión infantil de Kovacs, versión adaptada a población española. Éste es el instrumento más utilizado en Iberoamérica por investigadores en el tema de la depresión infantil (679, 681). El CDI es un autoreporte que costa de veintisiete ítems para medir sintomatología depresiva en niños y adolescentes entre 8-17 años. Está compuesto por cinco subescalas: humor negativo, ineficacia, baja autoestima, retraimiento social y pesimismo, con un formato de respuesta de triple selección (*0-1-2*) en función del grado de depresión, que indica las tres frases que componen cada uno de los ítems. El punto de corte sugerido por los expertos es de 19 puntos, su máxima puntuación es 54 puntos. Herrera (679) reportó un Alfa de Cronbach de 0.74 y Segura (680) de 0.79.

NICE (678) recomienda la utilización de los criterios diagnósticos del CIE-10 y el DSM-IV para hacer diagnóstico de depresión en niños, tanto esta guía como la Guía Española (681), recomiendan la no utilización de una escala para hacer el diagnóstico de depresión, lo que recomiendan es utilizar un instrumento para la tamización.

En la guía Colombiana de detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos (682), en relación a la utilidad y mejor instrumento para tamización de depresión, los autores recopilaron información sobre características operativas diagnósticas del Cuestionario General de Salud (GHQ), el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ), el Inventario de Beck para Depresión (BDI-IA) de 21 ítems, la Escala del Centro de Estudios Epidemiológicos para Depresión (CES-D), la Escala de Depresión Geriátrica (GDS-Yesavage), la Escala Autoadministrada para Depresión de Zung (SDS-Zung-D) y las preguntas Whooley (1 o 2 ítems). El grupo desarrollador de la Guía concluyó que los resultados de la evidencia analizada mostraban que en población general no hay diferencias entre tamizar y no tamizar, y que no se evidencian beneficios por ella, pero que podría ser útil en poblaciones especiales de riesgo para depresión. Ellos concluyen que el empleo de las preguntas Whooley serían el mejor instrumento para detectar casos en población de alto riesgo, por sus propiedades y fácil aplicación. Y recomiendan para el diagnóstico confirmatorio utilizar las preguntas del CIE-10.

La Guía Española (681) recomienda la utilización de estos criterios diagnósticos adaptados a la condición del niño. Estos son:

- Criterios generales para episodio depresivo
  - El episodio depresivo debe durar al menos dos semanas
  - El episodio no es atribuible a abuso de sustancias psicoactivas o a trastorno mental orgánico
- Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas:

Adultos	Niños y adolescentes
Humor depresivo de un carácter claramente anormal para el sujeto, presente durante la mayor parte del día y casi todos los días, que se modifica muy poco por las circunstancias ambientales y que persiste durante al menos dos semanas.	El estado de ánimo puede ser deprimido o irritable. Los niños pequeños o con desarrollo lingüístico o cognitivo inmaduro pueden no ser capaces de describir su estado de ánimo y presentar quejas físicas vagas, expresión facial triste o pobre comunicación visual. El estado irritable puede mostrarse como "paso al acto", comportamiento imprudente o atolondrado o actitudes o acciones coléricas u hostiles. En adolescentes mayores el trastorno de ánimo puede ser similar a los adultos.
Marcada pérdida de los intereses o de la capacidad de disfrutar de actividades que anteriormente eran placenteras.	La pérdida de interés puede ser en el juego o en las actividades escolares.
Falta de vitalidad o aumento de la fatigabilidad.	La falta de juego con los compañeros, el rechazo del colegio o frecuentes ausencias al mismo pueden ser síntomas de fatiga.

- Deben estar presentes uno o más síntomas de la lista, para que la suma total sea al menos de cuatro:

Adultos	Niños y adolescentes
Pérdida de confianza y estimación de sí mismo y sentimientos de inferioridad.	Similar a los adultos.
Reproches hacia sí mismo desproporcionados y sentimientos de culpa excesiva e inadecuada.	Los niños pueden presentar auto-desvalorización. La culpa excesiva o inapropiada no suele estar presente.
Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, o cualquier conducta suicida.	Indicios no verbales de conducta suicida, incluidos comportamientos de riesgo reiterados, en ocasiones a modo de juego y "gestos" autolesivos (arañazos, cortes, quemaduras, etc.).
Quejas o disminución de la capacidad de concentrarse y de pensar, acompañadas de falta de decisión y vacilaciones.	Los problemas con la atención y concentración pueden mostrarse como problemas de conducta o escaso rendimiento escolar.
Cambios de actividad psicomotriz, con agitación o inhibición.	Junto al cambio en el estado de ánimo puede observarse comportamiento hiperactivo.
Alteraciones del sueño de cualquier tipo.	Similar a los adultos.
Cambios del apetito (disminución o aumento) con la correspondiente modificación del peso.	Los niños pueden dejar de ganar peso más que perderlo.

- Puede haber o no síndrome somático
  - Los síntomas físicos, como las quejas somáticas, son particularmente frecuentes en niños.

De la evidencia a la recomendación

Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia

No se obtuvo información relacionada con el diagnóstico de depresión en pacientes con DMD. Se encontró información sobre diagnóstico y tamización de depresión en población general, niños y adultos.

Balance entre beneficios y daños

No hay información acerca de beneficios o riesgos de realizar diagnóstico de depresión por medio de escalas en pacientes con DMD. Se menciona en la literatura que el diagnóstico debe realizarse por personal entrenado, considerando los criterios del CIE-10, y que todo diagnóstico debe ir acompañado de su respectivo tratamiento.

Videofaringolaringoscopia vs videofluoroscopia deglutoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica o la videofaringolaringoscopia comparada con la videofluoroscopia deglutoria, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de disfagia y broncoaspiración?

69. Recomendación	
Se recomienda la videofaringolaringoscopia o la videofluoroscopia deglutoria en pacientes con distrofia muscular y síntomas sugestivos de disfagia. Ambas son superiores a la evaluación clínica para la determinación de la alteración de las diferentes fases de la deglución y de la broncoaspiración. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia baja.*	↑↑ ⊕⊕○○

Introducción

La esperanza de vida de los pacientes con distrofia muscular ha aumentado en razón de la aplicación de tratamientos que modifican el curso de las consecuencias de la enfermedad. Como resultado de esto la disfagia se ha convertido en un problema importante, específicamente por las consecuencias a las que lleva como broncoaspiración crónica y neumonía a repetición. El estudio de la disfagia en pacientes neurológicos se ha centrado en la determinación del mejor método para realizar la tamización y en establecer si la evaluación clínica o dos exámenes diagnósticos ampliamente disponibles videofluoroscopia (VF) y videofaringolaringoscopia (FEES) ofrecen mejor rendimiento diagnóstico. Los estudios que han evaluado la incidencia de disfagia en pacientes con distrofia muscular son pocos. Sin embargo, hoy en día se acepta que la detección y tratamiento precoz de la disfagia determina un mejor pronóstico a largo plazo, pues evita las complicaciones pulmonares derivadas de la broncoaspiración crónica. La incidencia es variable dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad, pero se estima que aproximadamente 30% de los pacientes cursan con disfagia (691).

Fundamentación de la evidencia

Para esta pregunta se realizó una búsqueda para la distrofia muscular de Duchenne-Becker y de cinturas. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia*. Se identificaron 207 artículos mediante búsqueda sistemática y de expertos, de estos solo 8 contestaban la pregunta: cinco observacionales descriptivos del tipo serie de casos (683-687), un ensayo clínico aleatorio (688) y dos fueron revisiones sistemáticas de la literatura (689-690). *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Nozaki (692) en 2007 y Aloysius (693) en 2008 evaluaron pacientes con distrofia muscular de Duchenne y sospecha clínica de disfagia y encontraron una relación entre el tiempo de la enfermedad y la alteración de los diferentes mecanismos que actúan en la deglución. Se han definido cinco hallazgos paraclínicos considerados significativos como predictivos de broncoaspiración: el escape de alimento antes de iniciar el reflejo deglutorio, la persistencia de residuo faríngeo después de la deglución, la presencia de penetración definida como alimento en la vía aérea pero por encima de las cuerdas vocales, la aspiración definida como la presencia de alimento por debajo de la cuerdas vocales y la efectividad del reflejo tusígeno como el desencadenamiento del mismo ante la presencia de alimento en la vía aérea. Estos son los desenlaces usualmente evaluados cuando se comparan los dos métodos.

Estudios observacionales:

Wu y col. (683) estudiaron 28 pacientes con sospecha clínica de disfagia, comparando los hallazgos de VF y FEES. Se realizó un análisis simple de concordancia de los hallazgos, encontrando una frecuencia de desacuerdo de 39.2% para escape, 10.7% para la estasis faríngea, 14.3% para la penetración laríngea,

14.3% para la aspiración laríngea, 32.1% para la evaluación de la competencia velofaríngea y 39.3% en la evaluación de un reflejo tusígeno adecuado. Los autores sugieren la FEES como el examen de elección basado en su sensibilidad para detectar aspiración silente, la posibilidad de evaluación de la anatomía, la facilidad de transporte y la ausencia de exposición a radiación. No obstante, no se midieron desenlaces clínicos de largo plazo y tampoco se definió la concordancia global.

Logeman y col. (684) estudiaron 8 sujetos sanos encontrando un menor desempeño de la FEES en la determinación de los tiempos de inicio y terminación de los desenlaces previamente definidos. No obstante, no se realizó una evaluación de la detección de los desenlaces clínicos relevantes. Madden y col. (685) reportaron 20 pares de evaluaciones en 17 pacientes con disfagia, utilizando la VF como estándar de oro. Encontraron un buen desempeño de la FEES en la mayoría de los desenlaces evaluados. Además, en este estudio se agregó la evaluación de la sensibilidad de la laringe para desencadenar el reflejo laringoaductor, que es predictor de aspiración silente.

Tabaee y col. (686) replicaron el estudio de Madden en un nuevo ensayo y encontraron una concordancia global de 51% pero una discordancia importante en el 35.2% en la determinación de los factores descritos. Como dato importante, los autores detectaron un cambio de conducta en 40% de los pacientes, producto de los hallazgos de la FEES en comparación con la VF. Da Silva y col. (687) evaluaron los dos métodos en una cohorte de niños, con resultados similares a los reportados en adultos. Los autores sugieren que la realización de FEES se puede dificultar por el llanto de los niños que altera la visión del mecanismo deglutorio.

Aviv y col. (688) realizaron el estudio de mejor calidad metodológica, un ensayo clínico que evaluó la aparición de neumonía por broncoaspiración en el año siguiente al examen y con criterios de tratamiento basados en el resultado del mismo. La frecuencia de neumonía fue menor en el grupo de FEES y con una latencia mucho menor para su aparición. Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, si fueron clínicamente importantes (12% vs 18% en la frecuencia de neumonía y 39 vs 47 días de latencia para la aparición del cuadro clínico). No obstante el tener debilidades de diseño como una aleatorización inadecuada y la ausencia de cegamiento, los resultados sugieren una ventaja clínica de la FEES sobre la VF.

Revisiones sistemáticas:

Bours y col. (690) realizaron una revisión sistemática para identificar que pruebas rápidas en la cama podrían ser útiles para la detección de disfagia en pacientes con enfermedades neuromusculares. Ellos identificaron 35 estudios de los cuales 11 cumplieron criterios de calidad adecuada y fueron incluidos en su revisión; estos utilizaron la nasofibrolaringoscopia y la videofluoroscopia como estándares de oro. En conjunto la revisión incluyó siete tipos de evaluaciones clínicas (trago de agua, trago de diferentes viscosidades, desaturación de oxígeno, prueba de deglución junto con desaturación de oxígeno, características clínicas, antecedentes clínicos e instrumentos estandarizados de evaluación. Las características operativas fueron muy heterogéneas. Ninguna de las pruebas evaluadas logro tener simultáneamente sensibilidad y especificidad superior a 90%.

Schepp y col. (689) realizaron una revisión sistemática para identificar protocolos estandarizados con estudios no incluidos en la otra revisión. Ellos identificaron 35 artículos de los cuales solo 5 cumplieron sus

criterios de inclusión y calidad, de estos 4 evaluaron protocolos (*Barnes Jewish Hospital Stroke Dysphagia Screen, Modified Mann Assessment of Swallowing Ability, Emergency Physician Swallowing Screening, Toronto Bedside Swallowing Screening Test*) con sensibilidad que estuvo entre 86-96% y especificidad entre 56%-74%. Los estudios incluidos son observacionales, los instrumentos no están validados al idioma español y muchas de las preguntas están dirigidas a síntomas que no ocurren en los pacientes con distrofia muscular, por lo que su aplicabilidad y generalización es cuestionable.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
La mayoría de los estudios son series de casos. Solo el de Aviv y col. (688) realizó una comparación aleatoria y dos estudios realizaron revisiones sistemáticas sin que se pudiera hacer un metaanálisis (689-690). Los estudios de evaluación clínica en diferentes versiones no lograron demostrar que estas fueran similares a la evaluación paraclínica. La mayoría no logra dar ventaja a un método paraclínico sobre el otro en relación a la medición de los factores de riesgo paraclínicos para neumonía por broncoaspiración. Sin embargo, se debe reconocer que estos hallazgos endoscópicos o fluoroscópicos son solo desenlaces intermedios. El único estudio de mayor fortaleza metodológica, sugiere una ventaja clínica pequeña a favor de la FEES. A esto se deben sumar otros factores como la ausencia de radiación, la facilidad de transporte del equipo que incluso permite la realización del examen en la cama del enfermo, pero también se deben tener en cuenta algunas limitaciones como la necesidad de entrenamiento específico para la interpretación de los hallazgos y de colaboración del paciente, además del mayor tiempo que requiere la prueba.

Efectos adversos
Ningún estudio reportó información acerca de los eventos adversos de los métodos. Para el caso de la VF se consideraron como evento adverso la exposición a radiación durante la realización del examen. De otro lado la FEES, pude tener eventos adversos relacionados con la inserción del equipo (laceraciones nasales, incomodidad).

Balance entre beneficios y daños
Los métodos paraclínicos resultaron tener mejor desempeño diagnóstico en comparación con la evaluación clínica en sus diferentes variaciones. Ante la ausencia de evidencia que defina que un método es mejor que otro, la decisión acerca del uso va a depender de la disponibilidad del recurso físico y humano debidamente entrenado para realizarlo, de la colaboración del paciente y de la facilidad de traslado hasta el sitio del examen. Al parecer, la FEES ofrece ventajas en estos factores, que podrían permitir su uso más amplio en el medio.

Pruebas informales de audición vs audiometría

¿En pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral, las pruebas informales de audición comparadas con la audiometría, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de hipoacusia?

70. Recomendación	
Se sugiere realizar audiometría en pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral de inicio en la infancia. *Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑? ⊕◯◯◯

Introducción

La distrofia facioescapulohumeral (DFEH) es un padecimiento autosómico dominante de penetrancia casi completa, caracterizado por una lenta progresión. La enfermedad empieza generalmente al final de la primera o segunda década de la vida con síntomas de debilidad y atrofia facial y de la cintura escapular, pero con el tiempo, la debilidad se extiende distalmente a los miembros superiores e inferiores y a los músculos de la cintura abdominal y pélvica (694). De forma controversial se han descrito vasculopatía retiniana, sordera neurosensorial o pérdida auditiva y retardo mental (694-695). La pérdida auditiva neurosensorial, especialmente de frecuencias altas, se menciona regularmente en la literatura, aunque comúnmente es asintomática o levemente sintomática (695). La prevalencia y gravedad reportada varía entre estudios, pudiendo ser la primera tan alta como 75% en pacientes con inicio de síntomas en la infancia (695-697). La variabilidad de patrones en la pérdida auditiva sugiere que la penetrancia y expresión de la pérdida auditiva es incompleta y no correlacionada con la gravedad de la enfermedad (694). Como la pérdida auditiva es predominantemente asintomática, se requieren pocas intervenciones. Sin embargo, en la DFEH de comienzo en la infancia la pérdida auditiva es más grave y si no se detecta puede afectar el aprendizaje y desarrollo cognitivo del niño, por lo tanto se ha recomendado realizar audiometría a todos los que inician síntomas en la niñez (695).

Fundamentación de la evidencia

Se identificaron 14 registros por búsqueda sistemática, se excluyeron 11 porque no respondían la pregunta de investigación y se seleccionaron 3 para revisión en texto completo: 1 estudio de corte transversal, 1 serie de casos y 1 de casos y controles. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia.* La Guía identificada en la búsqueda no fue incluida en el análisis porque solo contemplaba aspectos relativos al diagnóstico molecular (697). *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

La investigación de Trevisan (699) estudió la prevalencia de pérdida auditiva en pacientes con DFEH con deleciones inusualmente largas de la región 4q35. En 6 pacientes evaluó la función auditiva por medio de otoscopia, audiometría y respuestas auditivas evocadas en el tallo cerebral y los resultados se compararon con los de 28 individuos similares reportados en la literatura. Encontraron que 4 pacientes con cuadro de inicio en la infancia, presentaron pérdida auditiva neurosensorial, este hallazgo estuvo asociado a retardo mental en tres de ellos y a epilepsia en 2. La habilidad auditiva de los otros dos pacientes estuvo levemente afectada. Cuando los investigadores incluyeron los otros 28 casos reportados en la literatura, encontraron una prevalencia de alteración auditiva de 68%.

El estudio de Balatsouras (694) evaluó 24 pacientes con DFEH con umbrales de tonos puros normales o cerca a normales por audiometría, comparados con 40 voluntarios sanos emparejados por edad. Se realizó una prueba de potenciales evocados otoacústicos, que genera mediciones confiables del oído humano en

condiciones donde los umbrales de tonos puros son mejores de 30 a 35 dB HL y cuando la transmisión en el oído medio es normal. Los investigadores encontraron que los controles tuvieron umbrales de tonos puros mejores en 20 dB HL en las frecuencias bajas y medias; sin embargo, la diferencia de medias de umbrales acústicos en todas las frecuencias examinadas no fue estadísticamente significativa. Los investigadores concluyen que los potenciales evocados otoacústicos pueden ser útiles para evaluar y hacer seguimiento a pacientes con DFEH con audición clínicamente normal.

El estudio de Rogers (700) examinó 21 pacientes adultos con DFEH seleccionados aleatoriamente de un registro de pacientes con esta enfermedad. Los investigadores siguieron un protocolo de evaluación de la audición que consistió en un cuestionario para detectar problemas de audición, el examen otoscópico y mediciones audiométricas de tonos puros. Los resultados se compararon con los datos reportados por el Estudio Nacional de Audición del Instituto de Investigación en Audición del Reino unido. Los investigadores encontraron que 4 de los 21 pacientes tenía quejas de dificultad para la audición en uno o ambos oídos, 3 tuvieron hallazgos compatibles con disfunción moderada del oído medio y uno tuvo umbrales de 75 y 70 dB en las frecuencias de 4 y 6 kHz (mejores que la población general). En los demás pacientes, las dos peores lecturas de la audiometría a 4 kHz fueron 32 y 25 dB y a 6 kHz fueron 45 y 30 dB. Los investigadores concluyen que el deterioro en la audición no es más común en los pacientes con DFEH de inicio en la edad adulta que en el resto de la población. Aunque el estudio está expuesto a sesgos y a un tamaño de muestra pequeño para poder detectar diferencias estadísticamente significativas, los investigadores encuentran una tendencia opuesta a otros estudios.

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
Todos los estudios fueron de tipo observacional: casos y controles, serie de casos y de corte transversal. En ningún estudio se compararon las pruebas informales de audición contra la audiometría, ni se evaluaron las propiedades operativas de las pruebas diagnósticas utilizadas, por lo tanto la evidencia es totalmente imprecisa. El propósito de los estudios estuvo dirigido a determinar la prevalencia de las alteraciones auditivas o a correlacionarlas con la gravedad de la enfermedad según determinada característica molecular, es decir, es una evidencia indirecta. Con los tres estudios se observa que existe variabilidad en cuanto a la prevalencia de las alteraciones auditivas y su gravedad y, que al parecer, éstas son mayores cuando la DFEH comienza en la infancia, por lo tanto es una evidencia inconsistente. En términos de validez de la prueba diagnóstica, es imposible con la calidad de la evidencia asegurar que una es mejor que otra.

Efectos adversos
En ninguna de las investigaciones se reportan efectos adversos por la realización de la audiometría.

Balance entre beneficios y daños
En todos los estudios revisados se realizó audiometría y es recomendada para hacer diagnóstico de pérdida auditiva en niños con DFEH por la posibilidad de realizar intervenciones que mejoren el aprendizaje y el desarrollo cognitivo. En los pacientes con DFEH de inicio en la edad adulta parece ser que las alteraciones auditivas son asintomáticas o muy sutiles y no existen intervenciones importantes para ofrecer.

Asesoría Genética

Pruebas genéticas de extensión en familiares asintomáticos

¿En un familiar asintomático de un paciente con distrofia muscular de Duchenne o Becker, miotónica tipo 1 y 2, facioescapulohumeral o cinturas, cuáles factores (tipo de distrofia, genéticos, de expectativa obstétrica y social) indican la ne cesidad de solicitar pruebas genéticas de extensión?

71. Recomendación en distrofia muscular de Duchenne - Becker	
Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario, en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia de Duchenne-Becker. Se recomienda la realización de las pruebas de Amplificación de Ligación Múltiple (MLPA en los siguientes casos: La madre y hermanas del paciente que planean tener un embarazo *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○
72. Recomendación en distrofia miotónica	
Se recomienda en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia miotónica aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario. Se recomienda la realización de las pruebas de detección de la repetición CTG en los siguientes casos: - Padre y madre del paciente que planeen tener más hijos - Hermanos y hermanas del paciente que planeen tener un embarazo *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○
73. Recomendación en distrofia facioescapulohumeral	
Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia facioescapulohumeral. Se recomienda la realización de las pruebas de longitud del área D4Z4 en los siguientes casos: Padre y madre del paciente que planeen tener más hijos Personas asintomáticas con historia familiar (padres o tíos o hermanos) de la enfermedad que planean un embarazo *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○
74. Recomendación en distrofia de cinturas	
Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia de cinturas. La definición de las pruebas confirmatorias y a quien hacerlas se harán de acuerdo con el caso índice. *Recomendación fuerte a favor, calidad de la evidencia muy baja.*	↑↑ ⊕○○○

* Protocolo descrito en la Introducción de la Recomendación.

Introducción

La distrofia miotónica tipo 1 (Enfermedad de Steiner) es la distrofia muscular más frecuente de inicio en la adultez, con una incidencia aproximada de 12/100.000 habitantes. Esta distrofia se hereda con un patrón autosómico dominante y ocurre por una expansión inestable de las repeticiones CTG en la región 3´ del gen de la proteína quinasa de la distrofia miotónica (DMPK). El número de repeticiones considerado normal varía entre 5 y 35. Su expresión clínica es variable y la severidad de los síntomas se relaciona con el número de repeticiones CTG.

La distrofia facioescapulohumeral es una enfermedad que se hereda de manera autosómica dominante con penetrancia incompleta y cuyos síntomas suelen aparecer en la segunda década de la vida. Es la distrofia más común después de las distrofinopatias y la distrofia miotónica y tiene una incidencia de 5/100.000 habitantes. Es una enfermedad oligosintomática, con alta heterogeneidad clínica, lentamente progresiva con expectativa de vida normal y sin alteraciones mayores de la calidad de vida en la mayoría de los casos. El gen causante no ha sido identificado y el diagnóstico molecular se basa en la determinación la longitud del área D4Z4 en el cromosoma 4 (Anormal si >10 repeticiones).

Las distrofias cintura miembro corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades, con patrones de herencia autosómicos recesivos o dominantes, en su mayoría, causada por mutaciones en diferentes genes. El diagnóstico es complejo y suele basarse en los estudios de inmunohistoquímica ó los análisis moleculares del gen respectivo.

La distrofia muscular de Duchenne, es la distrofia más común en los niños. Es una enfermedad recesiva ligada a X secundaria a mutaciones en el gen que codifica la distrofina, con una incidencia de 1/3500 recién nacidos hombres. La distrofia de Becker, es una forma más leve de la distrofia de Duchenne con una incidencia de 1/18000 recién nacidos hombres. Las mutaciones de novo son responsables de al menos un tercio de los casos de distrofia Duchenne/Becker (701).

El asesoramiento genético es un proceso en el cual se atiende a pacientes ó familiares de pacientes que han sufrido, sufren o tienen riesgo de sufrir una enfermedad genética y se les ofrece información sobre la enfermedad y soporte psicológico.

El protocolo preestablecido es un proceso de comunicación que intenta ayudar a las personas a:

- Comprender las acciones médicas relacionadas con la enfermedad, inclusive el diagnóstico, la historia natural de la misma y la atención o tratamiento que se encuentra disponible, si es que lo hay.
- Entender cuáles son los mecanismos hereditarios por los cuales se produce la enfermedad y el riesgo de recurrencia que ésta tiene en familiares específicos.
- Comprender las opciones disponibles para evitar tales riesgos como el diagnóstico prenatal y las opciones reproductivas.
- Escoger las medidas más compatibles con las expectativas, valores y creencias religiosas de la familia
- Lograr en la familia el mayor ajuste posible a su enfermedad y sus implicaciones.

Fundamentación de la evidencia

Para esta pregunta se realizó una búsqueda para asesoramiento genético y las diferentes distrofias desde 1990. 77 artículos fueron identificados mediante búsqueda sistemática y búsqueda de expertos. 5 estudios contestaban la pregunta. *Ver Anexo 7. Búsqueda de la evidencia*. Tres fueron estudios observacionales descriptivos del tipo serie de casos y dos fueron guías de práctica clínica. *Ver Anexo 9. Características de los estudios incluidos.*

Descripción y análisis de la evidencia

Distrofia de Duchenne-Becker:

El mecanismo hereditario en la distrofia muscular de Duchenne-Becker es ligado a X. El riesgo a priori de ser portadora de una mujer con un familiar de primer grado es de 50%. Por lo tanto, es probable que toda madre o hermana de un paciente con esta condición sean portadoras del gen y estén en riesgo de tener descendencia con la enfermedad. Sin embargo, se estima que hasta el 30% de los casos obedecen a mutaciones de novo en mujeres sin historia familiar. Toda mujer en riesgo de ser portadora debe ser analizada para la mutación presente en el caso índice, siempre que esté disponible. En caso contrario se deben realizar las pruebas de Amplificación de Ligación Múltiple (MLPA) (700). Eggers y col. (703) en estudio con 263 mujeres en edad reproductiva en riesgo de ser portadoras de distrofia de Duchenne, no encontraron diferencias con respecto a la frecuencia de embarazos cuando se compararon las magnitudes del riesgo, basados en la historia familiar y los valores de creatina quinasa (33% para mujeres de muy bajo riesgo, 33% para mujeres de bajo riesgo, 30% para mujeres de riesgo intermedio y 40% para mujeres de riesgo alto). Los factores que se relacionaron con una menor fecundidad fue la mejor comprensión de las instrucciones dadas durante el asesoramiento (70% de embarazos en las que tuvieron pobre comprensión vs 39% en los que tuvieron buena comprensión) y esto a su vez se relacionó con el nivel sociocultural más alto (39% de embarazos en las mujeres con nivel socioeducativo bajo vs 28% en niveles socioeducativo alto).

Distrofia miotónica:

El mecanismo hereditario de la distrofia miotónica es autosómico dominante, luego el riesgo a priori de heredar la enfermedad es del 50%. El documento de consenso del Consorcio Internacional de Distrofia Miotónica (704) determinó como indicaciones para realizar pruebas genéticas para detección de la repetición CTG en el gen DMPK en pacientes asintomáticos las siguientes: 1. Los padres de un paciente para determinar si alguno tiene la mutación en el gen DMPK1; 2. Modificar el riesgo de transmitir el alelo DM1 a la descendencia. Solo se recomienda la realización de las pruebas genéticas para las personas sintomáticas que requieren confirmar el diagnóstico. No se recomienda la realización de la prueba durante un embarazo si los padres no consideran la interrupción del embarazo como una alternativa. El estudio de Prevost y col. (705) no demostró diferencias estadísticamente significativas en el estado de bienestar entre pacientes que resultaron portadores de la alteración molecular en comparación con aquellos no portadores (percepción general de bienestar 6.8% en portadores vs 9.8% en no portadores; estrés psicológico alto 29.5% en portadores vs 22.3% en no portadores, autoestima 25% en portadores vs 16.3% en no portadores).

Distrofia facioescapulohumeral:

El mecanismo hereditario de la distrofia facioescapulohumeral es autosómico dominante, luego el riesgo de

heredar la enfermedad es del 50%. Yanoov-Sharav y col. (704) indicaron sus pruebas en padres de pacientes con distrofia facioescapulohumeral para detectar si alguno de los padres porta la mutación ó en parejas con uno de los miembros en riesgo de ser portador de mutaciones en el gen de la distrofia facioescapulohumeral (historia familiar de la enfermedad) que planean un embarazo.

Distrofia de cinturas:
No se encontró información específica para los familiares de pacientes portadores de distrofia cintura miembro.

Los estudios definen algunos puntos que deben ser tenidos en cuenta en el proceso de asesoramiento genético:

- Explicación de la etiología, el curso clínico, el tratamiento y el pronóstico de cada tipo de distrofia.
- El riesgo especifico de herencia de cada distrofia
- Los métodos de diagnóstico que se utilizan
- Los resultados que pueden ofrecer y sus implicaciones futuras sobre la descendencia y sobre el portador.
- Se debe asegurar la confidencialidad y voluntariedad de la prueba
- Se debe hacer un seguimiento pos prueba
- Realizarse por un equipo entrenado

De la evidencia a la recomendación
Los aspectos considerados para elaborar la recomendación se registran en la tabla de decisiones. *Ver Anexo 11. Tablas de decisión para formular las recomendaciones.*

Calidad de la evidencia
La mayoría de los estudios son series de casos y consensos de expertos, de baja calidad metodológica. Para el caso de los consensos, estos no siguen un diseño definido específico para este tipo de estudios y los demás estudios tienen un sesgo de selección importante dado por tamaños de muestra bajos y poblaciones heterogéneas.

Efectos adversos
No se han descrito eventos adversos.

Balance entre beneficios y daños
No es posible hacer un análisis de beneficios y daños, dado que la pregunta no corresponde a una intervención.

Referencias

1. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, et al. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. PLoS One. 2013;8(1):e52512.
2. Lerario A, Bonfiglio S, Sormani M, Tettamanti A, Marktel S, Napolitano S, et al. Quantitative muscle strength assessment in duchenne muscular dystrophy: longitudinal study and correlation with functional measures. BMC Neurol. 2012;12:91.
3. Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, Berard C, Boespflug-Tanguy O, Bommelaer C, et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16(2):149-60.
4. Wang Q, Yang X, Yan Y, Song N, Lin C, Jin C. Duchenne or Becker muscular dystrophy: a clinical, genetic and immunohistochemical study in China. Neurol India. 2011;59(6):797-802.
5. Magri F, Del Bo R, D'Angelo MG, Govoni A, Ghezzi S, Gandossini S, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of patients with novel nucleotide alterations of the Dystrophin gene detected by direct sequencing. BMC Med Genet. 2011;12:37.
6. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. J Neurol. 2011;258(9):1610-23.
7. Zhang YZ, Xiong H, Wang XZ, Wang S, Luo J, Wang JM, et al. [Genotype, phenotype analysis and follow-up study on patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy]. Beijing Da Xue Xue Bao. 2010;42(6):661-6.
8. Brabec P, Vondracek P, Klimes D, Baumeister S, Lochmuller H, Pavlik T, et al. Characterization of the DMD/BMD patient population in Czech Republic and Slovakia using an innovative registry approach. Neuromuscul Disord. 2009;19(4):250-4.
9. Gulati S, Saxena A, Kumar V, Kalra V. Duchenne muscular dystrophy: prevalence and patterns of cardiac involvement. Indian J Pediatr. 2005;72(5):389-93.
10. 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. 2012;14(10):746-50.
11. Escorcio R, Caromano FA, Hukuda ME, Fernandes LA. Development of an evaluation scale for sitting and standing from the ground for children with Duchenne muscular dystrophy. J Mot Behav. 2011;43(1):31-6.
12. Soltanzadeh P, Friez MJ, Dunn D, von Niederhausern A, Gurvich OL, Swoboda KJ, et al. Clinical and genetic characterization of manifesting carriers of DMD mutations. Neuromuscul Disord. 2010;20(8):499-504.
13. Swaminathan B, Shubha GN, Shubha D, Murthy AR, Kiran Kumar HB, Shylashree S, et al. Duchenne muscular dystrophy: a clinical, histopathological and genetic study at a neurology tertiary care center in Southern India. Neurol India. 2009;57(6):734-8.
14. Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, Westfield CP, Puzhankara S, Romitti PA, et al. Delayed diagnosis in duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet). J Pediatr. 2009;155(3):380-5.
15. Desguerre I, Christov C, Mayer M, Zeller R, Becane HM, Bastuji-Garin S, et al. Clinical heterogeneity of duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up. PLoS One. 2009;4(2):e4347.
16. Parreira SL, Resende MB, Della Corte Peduto M, Marie SK, Carvalho MS, Reed UC. Quantification of muscle strength and motor ability in patients with Duchenne muscular dystrophy on steroid therapy. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65(2a):245-50.
17. Hussein MR, Hamed SA, Mostafa MG, Abu-Dief EE, Kamel NF, Kandil MR. The effects of glucocorticoid therapy on the inflammatory and dendritic cells in muscular dystrophies. Int J Exp Pathol. 2006;87(6):451-61.
18. Kim HK, Laor T, Horn PS, Racadio JM, Wong B, Dardzinski BJ. T2 mapping in Duchenne muscular dystrophy: distribution of disease activity and correlation with clinical assessments. Radiology. 2010;255(3):899-908.
19. Thong MK, Bazlin RI, Wong KT. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy in a developing country over a 10-year period. Dev Med Child Neurol. 2005;47 (7):474-7.
20. Alfano LN, Lowes LP, Flanigan KM, Mendell JR. Correlation of knee strength to functional outcomes in Becker muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2013;47(4):550-4.
21. Tasca G, Iannaccone E, Monforte M, Masciullo M, Bianco F, Laschena F, et al. Muscle MRI in Becker muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2012;22 Suppl 2:S100-6.
22. Anthony K, Cirak S, Torelli S, Tasca G, Feng L, Arechavala-Gomeza V, et al. Dystrophin quantification and clinical correlations in Becker muscular dystrophy: implications for clinical trials. Brain. 2011;134(Pt 12):3547-59.
23. Wang Q, Yang X, Yan Y, Song N, Lin C, Jin C. Duchenne or Becker muscular dystrophy: a clinical, genetic and immunohistochemical study in China. Neurol India. 2011;59(6):797-802.
24. Magri F, Del Bo R, D'Angelo MG, Govoni A, Ghezzi S, Gandossini S, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of patients with novel nucleotide alterations of the Dystrophin gene detected by direct sequencing. BMC Med Genet. 2011; 12:37.
25. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. J Neurol. 2011;258(9):1610-23.
26. Zhang YZ, Xiong H, Wang XZ, Wang S, Luo J, Wang JM, et al. [Genotype, phenotype analysis and follow-up study on patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy]. Beijing Da Xue Xue Bao. 2010;42(6):661-6.

27. Brabec P, Vondracek P, Klimes D, Baumeister S, Lochmuller H, Pavlik T, et al. Characterization of the DMD/BMD patient population in Czech Republic and Slovakia using an innovative registry approach. Neuromuscul Disord. 2009;19(4):250-4.
28. Hussein MR, Hamed SA, Mostafa MG, Abu-Dief EE, Kamel NF, Kandil MR. The effects of glucocorticoid therapy on the inflammatory and dendritic cells in muscular dystrophies. Int J Exp Pathol. 2006;87(6):451-61.
29. Holtzer C, Meaney FJ, Andrews J, Ciafaloni E, Fox DJ, James KA, et al. Disparities in the diagnostic process of Duchenne and Becker muscular dystrophy. Genet Med. 2011;13(11):942-7.
30. Finsterer J, Stollberger C, Blazek G, Kunafer M, Prager E. Cardiac involvement over 10 years in myotonic and Becker muscular dystrophy and mitochondrial disorder. Int J Cardiol. 2007;119(2):176-84.
31. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG, Jr., King J, Rajnarayan S, Dunne PW, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. Science. 1992;255(5049):1256-8.
32. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. Science. 2001; 293(5531):864-7.
33. Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. Biochim Biophys Acta. 2007;1772(2):195-204.
34. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2012;11(10):891-905.
35. Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, Luebbe EA, Martens WB, McDermott MP, et al. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. J Neurol. 2013;260(10):2497-504.
36. Chiappetta ALML, Oda AL, Zanoteli E, Guilherme A, Oliveira ASB. Disfagia orofaríngea na distrofia miotônica. Disfagia orofaríngea na distrofia miotônica: avaliação fonoaudiológica e análise nasofibrolaringoscópica. Arq. Neuro-Psiquiatr. 2001 June 59(2B): 394-400.
37. Bachmann G, Damian MS, Koch M, Schilling G, Fach B, Stoppler S. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. Neuroradiology. 1996;38(7):629-35.
38. Di Costanzo A, Toriello A, Mottola A, Di Iorio G, Bonavita V, Tedeschi G. Relative sparing of extraocular muscles in myotonic dystrophy: an electrooculographic study. Acta Neurol Scand. 1997;95(3):158-63.
39. Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, Luebbe EA, Martens WB, McDermott MP, et al. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. J Neurol. 2013;260(10):2497-504.
40. Douniol M, Jacquette A, Cohen D, Bodeau N, Rachidi L, Angeard N, et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. Dev Med Child Neurol. 2012;54(10):905-11.
41. Nitz J, Burns Y, Jackson R. The validity of button fastening as a test of hand disability in myotonic dystrophy. Aust J Physiother. 1998;44(2):117-21.
42. Kim SY, Kim JY, Kim GP, Sung JJ, Lim KS, Lee KW, et al. Molecular and clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 in koreans. Korean J Lab Med. 2008;28 (6):483-92.
43. Campbell C, Levin S, Siu VM, Venance S, Jacob P. Congenital myotonic dystrophy: Canadian population-based surveillance study. J Pediatr. 2013;163(1):120-5.e1-3.
44. Prendergast P, Magalhaes S, Campbell C. Congenital myotonic dystrophy in a national registry. Paediatr Child Health. 2010;15 (8):514-8.
45. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG, Jr., King J, Rajnarayan S, Dunne PW, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. Science. 1992;255(5049):1256-8.
46. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, Jacobsen JF, Kress W, Naylor SL, et al. Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. Science. 2001;293(5531):864-7.
47. Cho DH, Tapscott SJ. Myotonic dystrophy: emerging mechanisms for DM1 and DM2. Biochim Biophys Acta. 2007;1772(2):195-204.
48. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2012;11(10):891-905.
49. Hilbert JE, Ashizawa T, Day JW, Luebbe EA, Martens WB, McDermott MP, et al. Diagnostic odyssey of patients with myotonic dystrophy. J Neurol. 2013;260(10):2497-504.
50. George A, Schneider-Gold C, Zier S, Reiners K, Sommer C. Musculoskeletal pain in patients with myotonic dystrophy type 2. Arch Neurol. 2004;61(12):1938-42.
51. Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. Neurology. 2003;60(4):657-64.
52. Suokas KI, Haanpaa M, Kautiainen H, Udd B, Hietaharju AJ. Pain in patients with myotonic dystrophy type 2: a postal survey in Finland. Muscle Nerve. 2012;45(1):70-4.
53. Pastorello E, Cao M, Trevisan CP. Atypical onset in a series of 122 cases with FacioScapuloHumeral Muscular Dystrophy. Clin Neurol Neurosurg. 2012;114(3):230-4.
54. Ki CS, Lee ST, Kim KS, Kim JW, Hong YH, Sung JJ, et al. Clinical and genetic analysis of Korean patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. J Korean Med Sci. 2008;23(6):959-63.
55. Tamhankar PM, Phadke SR. Clinical profile and molecular diagnosis in patients of facioscapulohumeral dystrophy from Indian subcontinent. Neurol India. 2010;58(3):436-40.
56. Mostacciuolo ML, Pastorello E, Vazza G, Miorin M, Angelini C, Tomelleri G, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: epidemiological and molecular study in a north-east Italian population sample. Clin Genet. 2009;75(6):550-5.
57. Trevisan CP, Pastorello E, Tomelleri G, Vercelli L, Bruno C, Scapolan S, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: hearing loss and other atypical features of patients with large 4q35 deletions. Eur J Neurol. 2008;15(12):1353-8.

58. Funakoshi M, Goto K, Arahata K. Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35-facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology. 1998;50(6):1791-4.

59. Chen TH, Lai YH, Lee PL, Hsu JH, Goto K, Hayashi YK, et al. Infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy revisited: Expansion of clinical phenotypes in patients with a very short EcoRI fragment. Neuromuscul Disord. 2013;23(4):298-305.

60. Pradhan S. Poly-Hill sign in facioscapulohumeral dystrophy. Muscle Nerve. 2002;25(5):754-5.

61. Klinge L, Eagle M, Haggerty ID, Roberts CE, Straub V, Bushby KM. Severe phenotype in infantile facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2006;16(9-10):553-8.

62. Shahrizaila N, Wills AJ. Significance of Beevor's sign in facioscapulohumeral dystrophy and other neuromuscular diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(6):869-70.

63. Yamanaka G, Goto K, Matsumura T, Funakoshi M, Komori T, Hayashi YK, et al. Tongue atrophy in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology. 2001;57(4):733-5.

64. Bushby K, Norwood F, Straub V. The limb-girdle muscular dystrophies--diagnostic strategies. Biochim Biophys Acta. 2007;1772(2):238-42.

65. Norwood F, de Visser M, Eymard B, Lochmuller H, Bushby K. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. Eur J Neurol. 2007;14(12):1305-12.

66. Starling A, Kok F, Passos-Bueno MR, Vainzof M, Zatz M. A new form of autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy (LGMD1G) with progressive fingers and toes flexion limitation maps to chromosome 4p21. Eur J Hum Genet. 2004;12(12):1033-40.

67. Nigro V. Molecular bases of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. Acta Myol. 2003;22(2):35-42.

68. Boito CA, Melacini P, Vianello A, Prandini P, Gavassini BF, Bagattin A, et al. Clinical and molecular characterization of patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2I. Arch Neurol. 2005;62(12):1894-9.

69. Comerlato EA, Scola RH, Werneck LC. Limb-girdle muscular dystrophy: an immunohistochemical diagnostic approach. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(2a):235-45.

70. Groen EJ, Charlton R, Barresi R, Anderson LV, Eagle M, Hudson J, et al. Analysis of the UK diagnostic strategy for limb girdle muscular dystrophy 2A. Brain. 2007;130(Pt 12):3237-49.

71. Rosales XQ, Gastier-Foster JM, Lewis S, Vinod M, Thrush DL, Astbury C, et al. Novel diagnostic features of dysferlinopathies. Muscle Nerve. 2010;42(1):14-21.

72. Paradas C, Llauger J, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, De Luna N, Iturriaga C, et al. Redefining dysferlinopathy phenotypes based on clinical findings and muscle imaging studies. Neurology. 2010;75(4):316-23.

73. Gavassini BF, Carboni N, Nielsen JE, Danielsen ER, Thomsen C, Svenstrup K, et al. Clinical and molecular characterization of limb-girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations. Muscle Nerve. 2011;44(5):703-9.

74. Saenz A, Leturcq F, Cobo AM, Poza JJ, Ferrer X, Otaegui D, et al. LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain 3 gene. Brain. 2005;128(Pt 4):732-42.

75. Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E, Ferlini A, Sejersen T, Mueller CR. Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. Neuromuscul Disord 2010;20:422-427.

76. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol 2010;9:77-93.

77. Norwood F, de VM, Eymard B, Lochmuller H, Bushby K. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. Eur J Neurol 2007;14:1305-1312.

78. Sugita H, Takeda S. Progress in muscular dystrophy research with special emphasis on gene therapy. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci 2010;86:748-756.

79. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del BR, Ghezzi S, Sandra G et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. J Neurol 2011;258:1610-1623.

80. Park HJ, Hong JM, Suh GI, Shin HY, Kim SM, Sunwoo IN et al. Heterogeneous characteristics of Korean patients with dysferlinopathy. J Korean Med Sci 2012;27:423-429.

81. Bisceglia L, Zoccolella S, Torraco A, Piemontese MR, Dell'Aglio R, Amati A et al. A new locus on 3p23-p25 for an autosomal-dominant limb-girdle muscular dystrophy, LGMD1H. Eur J Hum Genet 2010;18:636-641.

82. Nguyen K, Bassez G, Krahn M, Bernard R, Laforet P, Labelle V et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. Arch Neurol 2007;64:1176-1182.

83. Ueyama H, Kumamoto T, Horinouchi H, Fujimoto S, Aono H, Tsuda T. Clinical heterogeneity in dysferlinopathy. Intern Med 2002;41:532-536.

84. Zhang Y, Huang JJ, Wang ZQ, Wang N, Wu ZY. Value of muscle enzyme measurement in evaluating different neuromuscular diseases. Clin Chim Acta 2012;413:520-524.

85. Bisceglia L, Zoccolella S, Torraco A, Piemontese MR, Dell'Aglio R, Amati A et al. A new locus on 3p23-p25 for an autosomal-dominant limb-girdle muscular dystrophy, LGMD1H. Eur J Hum Genet 2010;18:636-641.

86. Menezes MP, North KN. Inherited neuromuscular disorders: pathway to diagnosis. J Paediatr Child Health. 2012;48(6):458-65.

87. Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic evaluation of myopathies. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2013;24(1):193-207.

88. Shukla G, Bhatia M, Sarkar C, Padma MV, Tripathi M, Jain S. Muscular dystrophies and related skeletal muscle disorders in an Indian population--a prospective correlative study. J Clin Neurosci. 2004;11(7):723-7.

89. Podnar S. Comparison of parametric and nonparametric reference data in motor unit potential analysis. Muscle Nerve. 2008;38(5):1412-9.

90. Podnar S. Predictive values of motor unit potential analysis in limb muscles. Clin Neurophysiol. 2009;120(5):937-40.

91. Prelle A, Tancredi L, Sciacco M, Chiveri L, Comi GP, Battistel A, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. J Neurol. 2002;249(3):305-11.

92. Joy JL, Oh SJ. Asymptomatic hyper-CK-emia: an electrophysiologic and histopathologic study. Muscle Nerve. 1989;12(3):206-9.

93. Werneck LC, Lima JG. Muscle biopsy correlated with electromyography. Study of 100 cases. Arq Neuropsiquiatr. 1988;46(2):156-65.

94. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010;9(1):77-93.

95. Norwood F, de Visser M, Eymard B, Lochmuller H, Bushby K. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. Eur J Neurol. 2007;14(12):1305-12.

96. Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. Eur J Neurol. 2010;17(6):767-73.

97. Burgunder JM, Schols L, Baets J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z, et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. Eur J Neurol 2011 Feb;18(2):207-17.

98. Muntoni F, Mateddu A, Cianchetti C, Marrosu MG, Clerk A, Cau M, et al. Dystrophin analysis using a panel of anti-dystrophin antibodies in Duchenne and Becker muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993 Jan;56(1):26-31.

99. Uchino M, Tokunaga M, Mita S, Uyama E, Ando Y, Teramoto H, et al. PCR and immunocytochemical analyses of dystrophin-positive fibers in Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Sci 1995 Mar;129(1):44-50.

100. Morandi L, Mora M, Confalonieri V, Barresi R, Di BC, Brugnoni R, et al. Dystrophin characterization in BMD patients: correlation of abnormal protein with clinical phenotype. J Neurol Sci 1995 Oct;132(2):146-55.

101. Na SJ, Kim WJ, Kim SM, Lee KO, Yoon B, Choi YC. Clinical, immunohistochemical, Western blot, and genetic analysis in dystrophinopathy. J Clin Neurosci 2013 Aug;20(8):1099-105.

102. Marquis-Nicholson R, Lai D, Lan CC, Love JM, Love DR. A Streamlined Protocol for Molecular Testing of the DMD Gene within a Diagnostic Laboratory: A Combination of Array Comparative Genomic Hybridization and Bidirectional Sequence Analysis. ISRN Neurol 2013;2013:908317.

103. Itto AB, Hamzi K, Bellayou H, Itri M, Slassi I, Nadifi S. Evolution of molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. J Mol Neurosci 2013 Jun;50(2):314-6.

104. Coral-Vásquez R, Arenas D, Cisneros B, Peñaloza L, Salamanca F, Kofman S, et al. Pattern of Deletions of the Dystrophin Gene in Mexican Duchenne/Becker Muscular Dystropy Patients: The Use of New Designed Primers for the Analysis of the Major Deletion ''Hot Spot'' Region. Am J Med Genet 1997;70:240-6.

105. Silva C, Fonseca D, Restrepo CM, Contreras N, Mateus H. Deleciones en el gen de la distrofina en 62 familias colombianas: correlación genotipofenotipo para la distrofia muscular de Duchenne y Becker. Colombia Médica 2004;35(4):191-8.

106. Beggs AH, Kunkel LM. Improved diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy. J Clin Invest 1990 Mar;85(3):613-9.

107. Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE, Nguyen PN, Caskey CT. Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. Nucleic Acids Res 1988 Dec 9;16(23):11141-56.

108. Lai PS, Tay JS, Low PS, Lee WL, Koh GA, Gan GC. Deletion analysis of DMD/BMD children in Singapore using multiplex polymerase chain reaction (PCR) technique. J Trop Pediatr 1992 Oct;38(5):224-7.

109. Yuge L, Hui L, Bingdi X. Detection of gene deletions in Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy using CDNA probes and the polymerase chain reaction method. Life Sci 1999;65(9):863-9.

110. Hamzi K, Itto AB, Itri M, Nadifi S. Prenatal Diagnosis of BMD in Morocco: Evolution and Limits. J Mol Neurosci 2013 Sep 8.

111. Bushby KM, Gardner-Medwin D, Nicholson LV, Johnson MA, Haggerty ID, Cleghorn NJ, et al. The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. II. Correlation of phenotype with genetic and protein abnormalities. J Neurol 1993 Feb;240(2):105-12.

112. Nicholson LV, Johnson MA, Gardner-Medwin D, Bhattacharya S, Harris JB. Heterogeneity of dystrophin expression in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. Acta Neuropathol 1990;80(3):239-50.

113. Doriguzzi C, Palmucci L, Mongini T, Chiado-Piat L, Maniscalco M, Restagno G. Systematic use of dystrophin testing in muscle biopsies: results in 201 cases. Eur J Clin Invest 1997 Apr;27(4):352-8.

114. Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB, et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 3. Differential diagnosis and prognosis. J Med Genet 1993 Sep;30(9):745-51.

115. Lee BL, Nam SH, Lee JH, Ki CS, Lee M, Lee J. Genetic analysis of dystrophin gene for affected male and female carriers with Duchenne/Becker muscular dystrophy in Korea. J Korean Med Sci 2012 Mar;27(3):274-80.

116. Sansovic I, Barisic I, Dumic K. Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method. Biochem Genet 2013 Apr;51(3-4):189-201.

117. Effat LK, El-Harouni AA, Amr KS, El-Minisi TI, Abdel MN, El-Awady M. Screening of dystrophin gene deletions in Egyptian patients with DMD/BMD muscular dystrophies. Dis Markers 2000;16(3-4):125-9.

118. Mallikarjuna Rao GN, Hussain T, Geetha DN, Jain S, Chandak GR, Ananda Raj MP. Dystrophin gene deletions in South Indian Duchenne muscular dystrophy patients. Indian J Med Sci 2003 Jan;57(1):1-6.

119. Freund AA, Scola RH, Arndt RC, Lorenzoni PJ, Kay CK, Werneck LC. Duchenne and Becker muscular dystrophy: a molecular and immunohistochemical approach. Arq Neuropsiquiatr 2007 Mar;65(1):73-6.

120. Werneck LC, Scola RH, Maegawa GH, Werneck MC. Comparative analysis of PCR-deletion detection and immunohistochemistry in Brazilian Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. Am J Med Genet 2001 Oct 1;103(2):115-20.

121. Talkop UA, Klaassen T, Piirsoo A, Sander V, Napa A, Essenson E, et al. Duchenne and Becker muscular dystrophies: an Estonian experience. Brain Dev 1999 Jun;21(4):244-7.

122. Murugan S, Chandramohan A, Lakshmi BR. Use of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene mutation analysis. Indian J Med Res 2010 Sep;132:303-11.

123. Sura T, Eu-ahsunthornwattana J, Pingsuthiwong S, Busabaratana M. Sensitivity and frequencies of dystrophin gene mutations in Thai DMD/BMD patients as detected by multiplex PCR. Dis Markers 2008;25(2):115-21.

124. Dastur RS, Gaitonde PS, Khadilkar SV, Nadkarni JJ. Becker muscular dystrophy in Indian patients: analysis of dystrophin gene deletion patterns. Neurol India 2008 Jul;56(3):374-8.

125. Basak J, Dasgupta UB, Mukherjee SC, Das SK, Senapati AK, Banerjee TK. Deletional mutations of dystrophin gene and carrier detection in eastern India. Indian J Pediatr 2009 Oct;76(10):1007-12.

126. Lai KK, Lo IF, Tong TM, Cheng LY, Lam ST. Detecting exon deletions and duplications of the DMD gene using Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). Clin Biochem 2006 Apr;39(4):367-72.

127. Kesari A, Pirra LN, Bremadesam L, McIntyre O, Gordon E, Dubrovsky AL, et al. Integrated DNA, cDNA, and protein studies in Becker muscular dystrophy show high exception to the reading frame rule. Hum Mutat 2008 May;29(5):728-37.

128. Wang Q, Yang X, Yan Y, Song N, Lin C, Jin C. Duchenne or Becker muscular dystrophy: a clinical, genetic and immunohistochemical study in China. Neurol India 2011 Nov;59(6):797-802.

129. Gatta V, Scarciolla O, Gaspari AR, Palka C, De Angelis MV, Di MA, et al. Identification of deletions and duplications of the DMD gene in affected males and carrier females by multiple ligation probe amplification (MLPA). Hum Genet 2005 Jun;117(1):92-8.

130. Janssen B, Hartmann C, Scholz V, Jauch A, Zschocke J. MLPA analysis for the detection of deletions, duplications and complex rearrangements in the dystrophin gene: potential and pitfalls. Neurogenetics 2005 Feb;6(1):29-35.

131. Hwa HL, Chang YY, Chen CH, Kao YS, Jong YJ, Chao MC, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification identification of deletions and duplications of the Duchenne muscular dystrophy gene in Taiwanese subjects. J Formos Med Assoc 2007 May;106(5):339-46.

132. Flanigan KM, Dunn DM, von NA, Soltanzadeh P, Gappmaier E, Howard MT, et al. Mutational spectrum of DMD mutations in dystrophinopathy patients: application of modern diagnostic techniques to a large cohort. Hum Mutat 2009 Dec;30(12):1657-66.

133. Chen WJ, Lin QF, Zhang QJ, He J, Liu XY, Lin MT, et al. Molecular analysis of the dystrophin gene in 407 Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy by the combination of multiplex ligation-dependent probe amplification and Sanger sequencing. Clin Chim Acta 2013 Aug 23;423:35-8.

134. Yang J, Li SY, Li YQ, Cao JQ, Feng SW, Wang YY, et al. MLPA-based genotype-phenotype analysis in 1053 Chinese patients with DMD/BMD. BMC Med Genet 2013;14:29.

135. Ashton EJ, Yau SC, Deans ZC, Abbs SJ. Simultaneous mutation scanning for gross deletions, duplications and point mutations in the DMD gene. Eur J Hum Genet 2008 Jan;16(1):53-61.

136. Dent KM, Dunn DM, von Niederhausern AC, Aoyagi AT, Kerr L, Bromberg MB, et al. Improved molecular diagnosis of dystrophinopathies in an unselected clinical cohort. Am J Med Genet A 2005 Apr 30;134(3):295-8.

137. Hwa HL, Chang YY, Huang CH, Chen CH, Kao YS, Jong YJ, et al. Small mutations of the DMD gene in Taiwanese families. J Formos Med Assoc 2008 Jun;107(6):463-9.

138. Lim BC, Lee S, Shin JY, Kim JI, Hwang H, Kim KJ, et al. Genetic diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing technology: comprehensive mutational search in a single platform. J Med Genet 2011 Nov;48(11):731-6.

139. Tanveer N, Sharma MC, Sarkar C, Gulati S, Kalra V, Singh S, et al. Diagnostic utility of skin biopsy in dystrophinopathies. Clin Neurol Neurosurg 2009 Jul;111(6):496-502.

140. Vasli N, Bohm J, Le GS, Muller J, Pizot C, Jost B, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neuromuscular diseases. Acta Neuropathol 2012 Aug;124(2):273-83.

141. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol 2010 Jan;9(1):77-93.

142. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. Lancet Neurol. 2012;11(10):891-905.

143. Savic Pavicevic D, Miladinovic J, Brkusanin M, Svikovic S, Djurica S, Brajuskovic G, et al. Molecular genetics and genetic testing in myotonic dystrophy type 1. Biomed Res Int. 2013;2013:391821.

144. Cheng S, Barcelo JM, Korneluk RG. Characterization of large CTG repeat expansions in myotonic dystrophy alleles using PCR. Hum Mutat. 1996;7(4):304-10.

145. Orpana AK, Ho TH, Alagrund K, Ridanpaa M, Aittomaki K, Stenman J. Novel heat pulse extension-PCR-based method for detection of large CTG-repeat expansions in myotonic dystrophy type 1. J Mol Diagn. 2013;15(1):110-5.

146. Fokstuen S, Myring J, Meredith L, Ravine D, Harper PS. Eight years' experience of direct molecular testing for myotonic dystrophy in Wales. J Med Genet. 2001;38(12):E42.

147. Magana JJ, Cortes-Reynosa P, Escobar-Cedillo R, Gomez R, Leyva-Garcia N, Cisneros B. Distribution of CTG repeats at the DMPK gene in myotonic dystrophy patients and healthy individuals from the Mexican population. Mol Biol Rep. 2011;38(2):1341-6.

148. Warner JP, Barron LH, Goudie D, Kelly K, Dow D, Fitzpatrick DR, et al. A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR. J Med Genet. 1996;33(12):1022-6.

149. Prior TW. Technical standards and guidelines for myotonic dystrophy type 1 testing. Genet Med. 2009;11(7):552-5.

150. Kamsteeg EJ, Kress W, Catalli C, Hertz JM, Witsch-Baumgartner M, Buckley MF, et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. Eur J Hum Genet. 2012;20(12):1203-8.

151. Mostacciuolo ML, Pastorello E, Vazza G, Miorin M, Angelini C, Tomelleri G, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: epidemiological and molecular study in a north-east Italian population sample. Clin Genet. 2009;75(6):550-5.

152. Padberg GW, Lunt PW, Koch M, Fardeau M. Diagnostic criteria for facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 1991;1(4):231-4.

153. Awerbuch GI, Nigro MA, Wishnow R. Beevor's sign and facioscapulohumeral dystrophy. Arch Neurol. 1990;47(11):1208-9.

154. Shahrizaila N, Wills AJ. Significance of Beevor's sign in facioscapulohumeral dystrophy and other neuromuscular diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76(6):869-70.

155. Eger K, Jordan B, Habermann S, Zierz S. Beevor's sign in facioscapulohumeral muscular dystrophy: an old sign with new implications. J Neurol. 2010;257(3):436-8.

156. Wijmenga C, Hewitt JE, Sandkuijl LA, Clark LN, Wright TJ, Dauwerse HG, et al. Chromosome 4q DNA rearrangements associated with facioscapulohumeral muscular dystrophy. Nat Genet. 1992;2(1):26-30.

157. Deidda G, Cacurri S, Piazzo N, Felicetti L. Direct detection of 4q35 rearrangements implicated in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). J Med Genet. 1996;33(5):361-5.

158. Goto K, Nishino I, Hayashi YK. Rapid and accurate diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2006;16(4):256-61.

159. Upadhyaya M, Maynard J, Rogers MT, Lunt PW, Jardine P, Ravine D, et al. Improved molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): validation of the differential double digestion for FSHD. J Med Genet. 1997;34(6):476-9.

160. Scionti I, Greco F, Ricci G, Govi M, Arashiro P, Vercelli L, et al. Large-scale population analysis challenges the current criteria for the molecular diagnosis of fascioscapulohumeral muscular dystrophy. Am J Hum Genet. 2012;90(4):628-35.

161. Ricci E, Galluzzi G, Deidda G, Cacurri S, Colantoni L, Merico B, et al. Progress in the molecular diagnosis of facioscapulohumeral muscular dystrophy and correlation between the number of KpnI repeats at the 4q35 locus and clinical phenotype. Ann Neurol. 1999;45(6):751-7.

162. Tonini MM, Passos-Bueno MR, Cerqueira A, Matioli SR, Pavanello R, Zatz M. Asymptomatic carriers and gender differences in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD). Neuromuscul Disord. 2004;14(1):33-8.

163. Lemmers RJ, Wohlgemuth M, Frants RR, Padberg GW, Morava E, van der Maarel SM. Contractions of D4Z4 on 4qB subtelomeres do not cause facioscapulohumeral muscular dystrophy. Am J Hum Genet. 2004;75(6):1124-30.

164. Lemmers RJ, van der Vliet PJ, Klooster R, Sacconi S, Camano P, Dauwerse JG, et al. A unifying genetic model for facioscapulohumeral muscular dystrophy. Science. 2010;329(5999):1650-3.

165. Tsumagari K, Chen D, Hackman JR, Bossler AD, Ehrlich M. FSH dystrophy and a subtelomeric 4q haplotype: a new assay and associations with disease. J Med Genet. 2010;47(11):745-51.

166. Lemmers RJ, O'Shea S, Padberg GW, Lunt PW, van der Maarel SM. Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2012;22(5):463-70.

167. Walton JN, Nattrass FJ (1954). On the classification, natural history and treatment of the myopathies. Brain 77:169-231

168. Mitsuhashi S, Kang P (2012). Uptodate on the Genetics of Limb Girdle Muscular Dystrophy. Semin Pediatr Neurol 19: 211-218

169. Pagina de neuromuscular disorders.

170. Bushby K, Norwood F, Straub V (2007). The limb-girdle muscular dystrophies- Diagnostic strategies. Biochimica et biophysica Acta 1772: 238-242

171. Anderson Louise, Davison K (1999). Multiplex western blotting system for the analysis of muscular dystrophy proteins. American Journal of Pathology, 154; 4: 1017-1022

172. Richard I, Broux O, Allamand V, Fougerouse F, Chiannilkulchai N, Bourg N,et al. (1995) Mutations in the protolytic- enzyme calpain -3 cause limg-girdle-dystrophy type 2A. Cell; 81: 27-40

173. Anderson LV, Harrison RM, Pogue R, Vafiadaki E, Pollit C, Davison K, et al.(2000) Secondary reduction in calpain 3 expression in patients with limb girdle muscular dystrophy type 2B and Miyoshi myopathy (primary dysferlinopathies). Neuromuscular Disord. 10:553-559.

174. Haravuori H, Vihola A, Straub V, Auranen M, Richard I, Marchand S, et al. (2001) Secondary calain 3 deficiency in 2q-linked muscular dystrophy: titin is the candidate gene. Neurology 56: 869-77.

175. Renjini R, Gayathri N, Nalini A, Srinivas Bharath M.M (2012). Analysis of calpain-3 protein in muscle biopsies of different muscular dystrophies from India. Inddian J Mede res. June; 135 (6): 878-886

176. Fanin M, Nascimbeni AC, Fulizio L, Trevisan CP, Meznaic-Petrusa M, Angelini C. (2003). Loss of calpain-3 autocatalytic activity in LGMD2A patients with normal protein expression. Am J Pathol. 163:1929, 1936.

177. Sáenz A, Leturcq F, Cobo AM, Pozza JJ, Ferrer X, Otaegui D, et al. (2005), LGMD2A: genotype-phenotype correlations based on a large mutational survey on the calpain 3 geen. Brain 128: 732-742.

178. Fanin M, Nascimbeni AC, Angelini C. (2007). Screening of calpain-3 autolytic activity in LGMD muscle: a functional map of CAPN-3 gene mutations. J Med Genet 44: 38-43.

179. Fanin M, Fulizio L, Nascimbeni A, Spinazzi M, Piluso G, Ventriglia VM, et al. (2004) Molecular disgnosis in LGMD2A: mutation analysis of protein testing? Hum Mutat. 24: 52-62.

180. Talim B, Ognibene A, Mattioli E, Richard I, Anderson LV, Merlini L. Normal calpain expression in genetically confirmed limb girdle muscular dystrophy type 2A. Neurology 56:692-693.

181. Groen EJ, Charlton R, Barresi R, Anderson LV, Eagle M, Hudson J, et al. (2007) Analysis of the UK diagnostic strategy for limb girdle muscular dystrophy. Brain 130: 3237-3249

182. Guglieri M, Magri F, DÁngelo MG, et al. (2008). Clinical, molecular and protein correlations in a large simple of genetically diagnosed Italina Limb girdle muscular dystrophy patients. Hum Mutat 29:258-266.

183. Fanin M, Nascimbeni A.C, Aurino S, Tasca E, et al. (2009). Frequency of LGMD geen mutations in Italian patients with distinct clinical phenotypes. Neurology 72:1432-1435.

184. Bejaoui K, Hirabayashi K, Hentati F, et al. (1995). Linkage of Myyoshi myopathy (distal autosomal recessive muscular dystrophy) locus to chromosome 2p12-14. Neurology. 45: 768-772

185. Fanin M, Angelini C. (2002). Muscle pathology in dysferlin deficiency. Nauropath and A Neurobiology 28: 461-470.

186. Ho M, Gallardo E, McKenna-Yasek D, et al. (2002). A novel, blood-based diagnostic assay for limb girdle muscular dystrophy 2B and Miyoshi Myopathy. Ann Neurol 51:129-33

187. Vainzof M, Anderson L, McNally E, Davis D, Faulkner G, Valle G, Moreira E, Pavanello R, Passos-Bueno M, Zatz M. (2001). Dysferlin protein analysis in limb –girdle muscular dystrophies. Journal of molecular Neuroscience 17: 71-80

188. Kawabe K, Goto K, Nishino I, Angelini C, Hayashi Y.K. (2004). Dysferlin mutation analisys in a group of Italian patients with limb-girdle muscular dystrophy and Miyoshy myopathy. Eur J Neurol. 11: 657-661

189. Tagawa K, Ogawa M, Kawabe K, et al. (2003) Protein and gene analysis of dysferlinopathy in a large group of Japanese muscular dystrophy patients.Journal of Neurolo Sciences 211: 23-28

190. D Luna N, Freixas A, Gallano P, Caselles L, Rojas Garcia R, et al. (2007) Dysferlin expression in monocytes: a source of mRNA for mutation analysis. Neuromuscul Disord 17: 69-76

191. Krahn M, Béroud C, Labelle V, Nguyen K, et al. (2008) Analysis of the DYSF mutational spectrum in a Large Cohort of patients. Hum Mutat Mutation in Brief #1037 30: E345-E375

192. Nguyen K, Bassez G, Bernard R, et al.(2005) Dysferlin mutations in LGMD2B, Miyoshi myopathy and atypical dysferlinopathies. Hum Mutat 26:165

193. Nguyen K, Bassez G, Krahn M, et al. (2007). Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations, High frequency of atypical phenotypes. Arch Neurol 64(8): 1176-1182

194. Klinge L, Aboumousa A, Eagle M, Hudson J, et al. (2010) New aspects on patients affected by dysferlin deficient muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 81: 946-953

195. Gallardo E, De Luna N, Diaz-Manera J, Rojas-García R, et al. (2011) Comparison of dysferlin expression in human skeletal Muscle with that in monocytes for the diagnosis of dysferlin myopathy. PLoS ONE, 6; 12: e29061

196. Cacciottolo M, Numitone G, Aurino S, et al. (2011) Muscular dystrophywith marked Dysferlin deficiency is consistenly caused by primary dysferlin geen mutations. Eur J Human Genet. 19: 974-80

197. Rosales X, Gastier-Foster Julie, Lewis S, Vinod M, et al. (2010). Novel diagnostic features of dysferlinopathies. Muscle Nerve 42(1): 14-21

198. Bonneman CG, Modi R, Noguchi S, et al. (1995) Beta sarcoglican (A3B) mutations cause autosomal recessive muscular dystrophy with loss of the sarcoglycan complex. Nat Genet 11:266-273

199. Noguchi S, McNally EM, Ben Othmane K, et al. (1995). Mutations in the dystrophin associated protein gamma sarcoglycan in chromosome 13 muscular dystrophy. Science 270: 819-22

200. Roberds SL, Leturcq F, Allamand V, et al. (1994) Missense mutations in the adhalin gene linkedto autosomal recessive muscular dystrophy. 78: 625- 633

201. Nigro V, de Sa Moreira E, Piluso G, et al. (1996). Autosomal recessive limb girdlemuscular dystrophy, LGMD2F, is caused by a mutation in the delta sarcoglycan gene. Nat Genet 14: 195-8

202. Bushby KM. (1999) The Limb Girdle muscular dystrophies-multiple genes, multiple mechanisms. Hum Mol Genet 8:1875 -82

203. Moore SA, Shilling CJ; Westra S, et al. (2006)Limb Girdle Dystrophy in the United States . J Neuropathol Exp Neurol 65: 995-1003

204. Klinge L, Dekomien G, Aboumousa A, et al. (2008). Sarcoglycanopathies: Can muscle immunoanalysis predict the genotype? Neuromusc Disord 934-941

205. Pogue R, Anderson L, Pyle A, et al. (2001). Strategy for mutation analysis in the autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies. Neuromusc Disord 11: 80-87

206. Broers JL, Ramaekers FC, Bonne G, Yaou RB, Hutchison CJ. (2006). Physiol Rev 86:967-1008.

207. Bonne G, D Barletta MR, Varnous S, et al.(1999) Mutatons in the gene encoding lamin A7C cause autosomal dominant Emery Dreifuss muscular dystrophy. Nat Genet 21: 285-288

208. Muchir A, Bonne G, van der Kooi AJ, et al. (2000) Identification of mutatiotns in the gene encondign lamin A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conductions disturbances (LGMD1B). Hum Mol Genet 9:1453-1459

209. Quijano –Roy S, Mbieleu B, Bonnemann CG, et al. (2008) De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. Ann Nurol 64: 177-186

210. Menesez M.P, Waddell L.B, Evesson F.J, Cooper S, et al. (2012). Importance and challenge of making an early diagnosis in LMNA-related muscular dystrophy. Neurology 78: 1258-1263.

211. Bejaoui K, Hirabayashi K, Hentati F, Haines JL, Ben Hamida C, Belal S, et al. Linkage of Miyoshi myopathy (distal autosomal recessive muscular dystrophy) locus to chromosome 2p12-14. Neurology. 1995;45(4):768-72.

212. Nguyen K, Bassez G, Bernard R, Krahn M, Labelle V, Figarella-Branger D, et al. Dysferlin mutations in LGMD2B, Miyoshi myopathy, and atypical dysferlinopathies. Hum Mutat. 2005;26(2):165.

213. Nguyen K, Bassez G, Krahn M, Bernard R, Laforet P, Labelle V, et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. Arch Neurol. 2007;64(8):1176-82.

214. Ho M, Gallardo E, McKenna-Yasek D, De Luna N, Illa I, Brown Jr RH. A novel, blood-based diagnostic assay for limb girdle muscular dystrophy 2B and Miyoshi myopathy. Ann Neurol. 2002;51(1):129-33.

215. Gallardo E, de Luna N, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Gonzalez-Quereda L, Flix B, et al. Comparison of dysferlin expression in human skeletal muscle with that in monocytes for the diagnosis of dysferlin myopathy. PLoS One. 2011;6(12):e29061.

216. De Luna N, Freixas A, Gallano P, Caselles L, Rojas-Garcia R, Paradas C, et al. Dysferlin expression in monocytes: a source of mRNA for mutation analysis. Neuromuscul Disord. 2007;17(1):69-76.

217. Rosales XQ, Gastier-Foster JM, Lewis S, Vinod M, Thrush DL, Astbury C, et al. Novel diagnostic features of dysferlinopathies. Muscle Nerve. 2010;42(1):14-21.

218. Walton JN, Nattrass FJ. On the classification, natural history and treatment of the myopathies. Brain. 1954;77(2):169-231.

219. van der Kooi AJ, Barth PG, Busch HF, de Haan R, Ginjaar HB, van Essen AJ, et al. The clinical spectrum of limb girdle muscular dystrophy. A survey in The Netherlands. Brain. 1996;119 (Pt 5):1471-80.

220. Urtasun M, Saenz A, Roudaut C, Poza JJ, Urtizberea JA, Cobo AM, et al. Limb-girdle muscular dystrophy in Guipuzcoa (Basque Country, Spain). Brain. 1998;121 (Pt 9):1735-47.

221. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. Brain. 2009;132(Pt 11):3175-86.

222. Bushby K, Norwood F, Straub V. The limb-girdle muscular dystrophies--diagnostic strategies. Biochim Biophys Acta. 2007;1772(2):238-42.

223. Bonnemann CG, Finkel RS. Sarcolemmal proteins and the spectrum of limb-girdle muscular dystrophies. Semin Pediatr Neurol. 2002;9(2):81-99.

224. Fanin M, Nascimbeni AC, Aurino S, Tasca E, Pegoraro E, Nigro V, et al. Frequency of LGMD gene mutations in Italian patients with distinct clinical phenotypes. Neurology. 2009;72(16):1432-5.

225. Bonnemann CG, Modi R, Noguchi S, Mizuno Y, Yoshida M, Gussoni E, et al. Beta-sarcoglycan (A3b) mutations cause autosomal recessive muscular dystrophy with loss of the sarcoglycan complex. Nat Genet. 1995;11(3):266-73.

226. Noguchi S, McNally EM, Ben Othmane K, Hagiwara Y, Mizuno Y, Yoshida M, et al. Mutations in the dystrophin-associated protein gamma-sarcoglycan in chromosome 13 muscular dystrophy. Science. 1995;270(5237):819-22.

227. Roberds SL, Leturcq F, Allamand V, Piccolo F, Jeanpierre M, Anderson RD, et al. Missense mutations in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. Cell. 1994;78(4):625-33.

228. Nigro V, de Sa Moreira E, Piluso G, Vainzof M, Belsito A, Politano L, et al. Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy, LGMD2F, is caused by a mutation in the delta-sarcoglycan gene. Nat Genet. 1996;14(2):195-8.

229. Pegoraro E, Hoffman EP. Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview. 2000 Jun 8 [Updated 2012 Aug 30]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2014.

230. Duggan DJ, Gorospe JR, Fanin M, Hoffman EP, Angelini C. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. N Engl J Med. 1997;336(9):618-24.

231. Guglieri M, Magri F, D'Angelo MG, Prelle A, Morandi L, Rodolico C, et al. Clinical, molecular, and protein correlations in a large sample of genetically diagnosed Italian limb girdle muscular dystrophy patients. Hum Mutat. 2008;29(2):258-66.

232. Klinge L, Dekomien G, Aboumousa A, Charlton R, Epplen JT, Barresi R, et al. Sarcoglycanopathies: can muscle immunoanalysis predict the genotype? Neuromuscul Disord. 2008;18(12):934-41.

233. Duggan DJ, Gorospe R, Fanin M, Hoffman EP, Angelini C. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. N Engl J Med 1997;336:618-624.

234. Pogue R, Anderson LV, Pyle A, Sewry C, Pollitt C, Johnson MA, et al. Strategy for mutation analysis in the autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. Neuromuscul Disord. 2001;11(1):80-7.

235. Kefi M, Amouri R, Driss A, Ben Hamida C, Ben Hamida M, Kunkel LM, et al. Phenotype and sarcoglycan expression in Tunisian LGMD 2C patients sharing the same del521-T mutation. Neuromuscul Disord. 2003;13(10):779-87.

236. Bejaoui K, Hirabayashi K, Hentati F, Haines JL, Ben Hamida C, Belal S, et al. Linkage of Miyoshi myopathy (distal autosomal recessive muscular dystrophy) locus to chromosome 2p12-14. Neurology. 1995;45(4):768-72.

237. Anderson LV, Davison K. Multiplex Western blotting system for the analysis of muscular dystrophy proteins. Am J Pathol. 1999;154(4):1017-22.

238. Fanin M, Angelini C. Muscle pathology in dysferlin deficiency. Neuropathol Appl Neurobiol. 2002;28(6):461-70.

239. Ho M, Gallardo E, McKenna-Yasek D, De Luna N, Illa I, Brown Jr RH. A novel, blood-based diagnostic assay for limb girdle muscular dystrophy 2B and Miyoshi myopathy. Ann Neurol. 2002;51(1):129-33.

240. Klinge L, Aboumousa A, Eagle M, Hudson J, Sarkozy A, Vita G, et al. New aspects on patients affected by dysferlin deficient muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81(9):946-53.

241. Tagawa K, Ogawa M, Kawabe K, Yamanaka G, Matsumura T, Goto K, et al. Protein and gene analyses of dysferlinopathy in a large group of Japanese muscular dystrophy patients. J Neurol Sci. 2003;211(1-2):23-8.

242. Vainzof M, Anderson LV, McNally EM, Davis DB, Faulkner G, Valle G, et al. Dysferlin protein analysis in limb-girdle muscular dystrophies. J Mol Neurosci. 2001;17(1):71-80.

243. De Luna N, Freixas A, Gallano P, Caselles L, Rojas-Garcia R, Paradas C, et al. Dysferlin expression in monocytes: a source of mRNA for mutation analysis. Neuromuscul Disord. 2007;17(1):69-76.

244. Gallardo E, de Luna N, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Gonzalez-Quereda L, Flix B, et al. Comparison of dysferlin expression in human skeletal muscle with that in monocytes for the diagnosis of dysferlin myopathy. PLoS One. 2011;6(12):e29061.

245. Rosales XQ, Gastier-Foster JM, Lewis S, Vinod M, Thrush DL, Astbury C, et al. Novel diagnostic features of dysferlinopathies. Muscle Nerve. 2010;42(1):14-21.

246. Minetti C, Sotgia F, Bruno C, Scartezzini P, Broda P, Bado M, et al. Mutations in the caveolin-3 gene cause autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. Nat Genet. 1998;18(4):365-8.

247. Woodman SE, Sotgia F, Galbiati F, Minetti C, Lisanti MP. Caveolinopathies: mutations in caveolin-3 cause four distinct autosomal dominant muscle diseases. Neurology. 2004;62(4):538-43.

248. Herrmann R, Straub V, Blank M, Kutzick C, Franke N, Jacob EN, et al. Dissociation of the dystroglycan complex in caveolin-3-deficient limb girdle muscular dystrophy. Hum Mol Genet. 2000;9(15):2335-40.

249. Carbone I, Bruno C, Sotgia F, Bado M, Broda P, Masetti E, et al. Mutation in the CAV3 gene causes partial caveolin-3 deficiency and hyperCKemia. Neurology. 2000;54(6):1373-6.

250. Fulizio L, Nascimbeni AC, Fanin M, Piluso G, Politano L, Nigro V, et al. Molecular and muscle pathology in a series of caveolinopathy patients. Hum Mutat. 2005;25(1):82-9.

251. Muntoni F, Brockington M, Blake DJ, Torelli S, Brown SC. Defective glycosylation in muscular dystrophy. Lancet. 2002;360(9343):1419-21.

252. Brown SC, Torelli S, Brockington M, Yuva Y, Jimenez C, Feng L, et al. Abnormalities in alpha-dystroglycan expression in MDC1C and LGMD2I muscular dystrophies. Am J Pathol. 2004;164(2):727-37.

253. Helbling-Leclerc A, Zhang X, Topaloglu H, Cruaud C, Tesson F, Weissenbach J, et al. Mutations in the laminin alpha 2-chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. Nat Genet. 1995;11(2):216-8.

254. Rajakulendran S, Parton M, Holton JL, Hanna MG. Clinical and pathological heterogeneity in late-onset partial merosin deficiency. Muscle Nerve. 2011;44(4):590-3.

255. Jimenez-Mallebrera C, Torelli S, Feng L, Kim J, Godfrey C, Clement E, et al. A comparative study of alpha-dystroglycan glycosylation in dystroglycanopathies suggests that the hypoglycosylation of alpha-dystroglycan does not consistently correlate with clinical severity. Brain Pathol. 2009;19(4):596-611.

256. Pavoni E, Sciandra F, Tasca G, Tittarelli R, Bozzi M, Giardina B, et al. An immunological analysis of dystroglycan subunits: lessons learned from a small cohort of non-congenital dystrophic patients. Open Neurol J. 2011;5:68-74.

257. Hong D, Zhang W, Wang W, Wang Z, Yuan Y. Asian patients with limb girdle muscular dystrophy 2I (LGMD2I). J Clin Neurosci. 2011;18(4):494-9.

258. Driss A, Noguchi S, Amouri R, Kefi M, Sasaki T, Sugie K, et al. Fukutin-related protein gene mutated in the original kindred limb-girdle MD 2I. Neurology. 2003;60(8):1341-4.

259. Yamamoto LU, Velloso FJ, Lima BL, Fogaca LL, de Paula F, Vieira NM, et al. Muscle protein alterations in LGMD2I patients with different mutations in the Fukutin-related protein gene. J Histochem Cytochem. 2008;56(11):995-1001.

260. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Benson MA, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 2I as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. Hum Mol Genet. 2001;10(25):2851-9.

261. Gavassini BF, Carboni N, Nielsen JE, Danielsen ER, Thomsen C, Svenstrup K, et al. Clinical and molecular characterization of limb-girdle muscular dystrophy due to LAMA2 mutations. Muscle Nerve. 2011;44(5):703-9.

262. Gilchrist JM, Pericak-Vance M, Silverman L, Roses AD. Clinical and genetic investigation in autosomal dominant limb-girdle muscular dystrophy. Neurology. 1988;38(1):5-9.

263. Olive M, Goldfarb LG, Shatunov A, Fischer D, Ferrer I. Myotilinopathy: refining the clinical and myopathological phenotype. Brain. 2005;128(Pt 10):2315-26.

264. Hauser MA, Horrigan SK, Salmikangas P, Torian UM, Viles KD, Dancel R, et al. Myotilin is mutated in limb girdle muscular dystrophy 1A. Hum Mol Genet. 2000;9(14):2141-7.

265. Hauser MA, Conde CB, Kowaljow V, Zeppa G, Taratuto AL, Torian UM, et al. myotilin Mutation found in second pedigree with LGMD1A. Am J Hum Genet. 2002;71(6):1428-32.

266. Muchir A, Bonne G, van der Kooi AJ, van Meegen M, Baas F, Bolhuis PA, et al. Identification of mutations in the gene encoding lamins A/C in autosomal dominant limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances (LGMD1B). Hum Mol Genet. 2000;9(9):1453-9.

267. Sewry CA, Brown SC, Mercuri E, Bonne G, Feng L, Camici G, et al. Skeletal muscle pathology in autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy with lamin A/C mutations. Neuropathol Appl Neurobiol. 2001;27(4):281.

268. Henricson EK, Abresch RT, Cnaan A, Hu F, Duong T, Arrieta A, et al. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. Muscle Nerve. 2013;48(1):55-67.

269. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2008(1):Cd003725.

270. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010;9(2):177-89.

271. Campbell C, Jacob P. Deflazacort for the treatment of Duchenne Dystrophy: a systematic review. BMC Neurol. 2003;3:7.

272. Angelini C, Pegoraro E, Turella E, Intino MT, Pini A, Costa C. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. Muscle Nerve. 1994;17(4):386-91.

273. McAdam LC, Mayo AL, Alman BA, Biggar WD. The Canadian experience with long-term deflazacort treatment in Duchenne muscular dystrophy. Acta Myol. 2012;31(1):16-20.

274. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr. 2001;138(1):45-50.

275. Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. Neuromuscul Disord. 2006;16(4):249-55.

276. Biggar WD, Politano L, Harris VA, Passamano L, Vajsar J, Alman B, et al. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. Neuromuscul Disord. 2004;14(8-9):476-82.

277. Houde S, Filiatrault M, Fournier A, Dube J, D'Arcy S, Berube D, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. Pediatr Neurol. 2008;38(3):200-6.

278. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. Neuromuscul Disord. 13. England2003. p. 166-72.

279. Schram G, Fournier A, Leduc H, Dahdah N, Therien J, Vanasse M, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol. 2013;61(9):948-54.

280. Straathof CS, Overweg-Plandsoen WC, van den Burg GJ, van der Kooi AJ, Verschuuren JJ, de Groot IJ. Prednisone 10 days on/10 days off in patients with Duchenne muscular dystrophy. J Neurol. 2009;256(5):768-73.

281. ten Dam K, de Groot IJ, Noordam C, van Alfen N, Hendriks JC, Sie LT. Normal height and weight in a series of ambulant Duchenne muscular dystrophy patients using the 10 day on/10 day off prednisone regimen. Neuromuscul Disord. 2012;22(6):500-4.

282. Rose KJ, Burns J, Wheeler DM, North KN. Interventions for increasing ankle range of motion in patients with neuromuscular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010(2):Cd006973.

283. Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. N Engl J Med. 1989;320(24):1592-7.

284. Mayo AL, Craven BC, McAdam LC, Biggar WD. Bone health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy on long-term daily deflazacort therapy. Neuromuscul Disord. 2012;22(12):1040-5.

285. Bach JR, Martinez D, Saulat B. Duchenne muscular dystrophy: the effect of glucocorticoids on ventilator use and ambulation. Am J Phys Med Rehabil. 2010;89(8):620-4.

286. Matthews DJ, James KA, Miller LA, Pandya S, Campbell KA, Ciafaloni E, et al. Use of corticosteroids in a population-based cohort of boys with duchenne and becker muscular dystrophy. J Child Neurol. 2010;25(11):1319-24.

287. Moxley RT, 3rd, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2005;64(1):13-20.

288. King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, Matkovic V, Landoll J, Hoyle C, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2007;68(19):1607-13.

289. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(6):698-705.

290. Gutierrez A, England JD. Administration of glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(6 Muscle Disease):1703-8.

291. Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, Hughes R, Griggs R. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. 2-4 April 2004, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 14. England2004. p. 526-34.

292. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2008(1):Cd003725.

293. Merlini L, Gennari M, Malaspina E, Cecconi I, Armaroli A, Gnudi S, et al. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up. Muscle Nerve. 2012;45(6):796-802.

294. Moxley RT, 3rd, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, et al. Practice parameter: corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology. 2005;64(1):13-20.

295. Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, Hughes R, Griggs R. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. 2-4 April 2004, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 14. England2004. p. 526-34.

296. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010;9(1):77-93.

297. Straathof CS, Overweg-Plandsoen WC, van den Burg GJ, van der Kooi AJ, Verschuuren JJ, de Groot IJ. Prednisone 10 days on/10 days off in patients with Duchenne muscular dystrophy. J Neurol. 2009;256(5):768-73.

298. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(6):698-705.

299. Houde S, Filiatrault M, Fournier A, Dube J, D'Arcy S, Berube D, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. Pediatr Neurol. 2008;38(3):200-6.

300. Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, Cnaan A, McDonald CM, Viswanathan V, et al. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2011;77(5):444-52.

301. Gutierrez A, England JD. Administration of glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. Continuum (Minneap Minn). 2013;19(6 Muscle Disease):1703-8.

302. Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, Cnaan A, McDonald CM, Viswanathan V, Kornberg AJ, Bertorini TE, Nevo Y, Lotze T, Pestronk A, Ryan MM, Monasterio E, Day JW, Zimmerman A, Arrieta A, Henricson E, Mayhew J, Florence J, Hu F, Connolly AM. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy.Neurology. 2011; 77:444-452.

303. Henricson E; Abresch T; Cnaan A; Hu F; Duong T; Arrieta A; Han J; Escolar D; Florence J; Clemens P; Hoffman E; McDonald C y CINRG investigadores. The cooperative international neuromuscular research group Duchenne natural history study: Glucocorticoid treatment preserves clinically meaningful functional milestones and reduces rate of disease progression as measured by manual muscle testing and other commonly used clinical trial outcome measures. Muscle & Nerve.2013; 48:55-67.

304. Manzur Adnan; Kuntzer Thierry; Pike Mike; Swan Anthony. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No:CD003725. DOI: 10.1002/14651858.CD003725.pub3.

305. Mc Adam, Laura; Mayo, Amanda; Alman, Benjamin; Biggar, Douglas. The Canadian experience with long term deflazacort treatment in Duchenne muscular dystrophy. Actamyologica.2012; 31: 16-20.

306. Campbell C; Jacob P. Deflazacort for the treatment of Duchenne Dystrophy: A systematic review. BMC Neurology.2003;3:7.

307. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S, Lanzi G, Angelini C. A multicenter, double blind, randomized trial of deflazacort versus pednisone in Duchenne muscular dystrophy. Mus-cle Nerve. 2000; 23(9):1344-1347.

308. Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, Hughes R, Griggs R. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids 2-4 april 2004, Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disorders.2004; 14: 526-534.

309. Ricotti V, Ridout D, Scott E, Quinlivan R, Robb S, Manzur A, Muntoni F, North Star Clinical Network. Long Term benfits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy.J NeurolNeurosurg Psychiatry.2013; 84:698-705.

310. Biggar WD, Politano L, Harris VA, Passamano L, Vajsar J, Alman B, Palladino A, Comi LI, Nigro G. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. NeuromusculDisord. 2004; 14(8-9): 476-482.

311. Mazzone ES, Pane M, Sormani MP, Scalise R, Berardinelli A, Messina S, Torrente Y, D'Amico A, Doglio L, Viggiano E, D'Ambrosio P, Cavallaro F, Frosini S, Bello L, Bonfiglio S, De Sanctis R, Rolle E, Bianco F, Magri F, Rossi F, Vasco G, Vita G, Motta MC, Donati MA, Sacchini M, Mongini T, Pini A, Battini R, Pegoraro E, Previtali S, Napolitano S, Bruno C, Politano L, Comi GP, Bertini E, Mercuri E.. 24 month longitudinal data in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy.PLoS One. 2013;8(1):e52512. doi: 10.1371/journal.pone.0052512.

312. Mayhew A, Cano S, Scott E, Eagle M, Bushby K, Manzur A, Muntoni F. Detecting meaningful change using the North Star Ambulatory Assessment in Duchenne muscular dystrophy. Developmental Medicine & Child Neurology.2013; 55: 1046-1052.

313. Campbell C, Jacob P. Deflazacort for the treatment of Duchenne Dystrophy: a systematic review. BMC Neurol. 2003;3:7.

314. Griggs RC; Herr BE; Reha A; Elfring G; Atkinson L; Cwik V; McColl E; Tawil R; Pandya S; McDermott MP, Bushby K. Corticosteroids in Duchenne muscular dystrophy: major variations in practice. Muscle Nerve. 2013; 48(1): 27-31.

315. Gutierrez Amparo; England John D. Administration of glucocorticoids in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. Practice Continuum American Academy of Neurology. 2013;19(6):1703-1708.

316. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol 2010; 9: 77–89.

317. Finkel RS. Read-through strategies for suppression of nonsense mutations in Duchenne/ Becker muscular dystrophy: aminoglycosides and ataluren (PTC124). J Child Neurol. 2010;25(9):1158-64.

318. Beytia Mde L, Vry J, Kirschner J. Drug treatment of Duchenne muscular dystrophy: available evidence and perspectives. Acta Myol. 2012;31(1):4-8.

319. Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. Cochrane Database Syst Rev. 2011(2):Cd004760.

320. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010;9(1):77-93.

321. Escolar DM, Buyse G, Henricson E, Leshner R, Florence J, Mayhew J, et al. CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol. 2005;58(1):151-5.

322. Banerjee B, Sharma U, Balasubramanian K, Kalaivani M, Kalra V, Jagannathan NR. Effect of creatine monohydrate in improving cellular energetics and muscle strength in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients: a randomized, placebo-controlled 31P MRS study. Magn Reson Imaging. 2010;28(5):698-707.

323. Hilton-Jones D, Bowler M, Lochmueller H, Longman C, Petty R, Roberts M, et al. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1--the patients' perspective. Neuromuscul Disord. 2012;22(7):597-603.

324. Annane D, Moore DH, Barnes PR, Miller RG. Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2006(3):Cd003218.

325. Davidson ZE, Truby H. A review of nutrition in Duchenne muscular dystrophy. J Hum Nutr Diet. 2009;22(5):383-93.

326. Motlagh B, MacDonald JR, Tarnopolsky MA. Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2005;31(6):713-8.

327. Okada K, Manabe S, Sakamoto S, Ohnaka M, Niiyama Y. Protein and energy metabolism in patients with progressive muscular dystrophy. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1992;38(2):141-54.

328. Okada K, Manabe S, Sakamoto S, Ohnaka M, Niiyama Y. Predictions of energy intake and energy allowance of patients with Duchenne muscular dystrophy and their validity. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1992;38(2):155-61.

329. Davoodi J, Markert CD, Voelker KA, Hutson SM, Grange RW. Nutrition strategies to improve physical capabilities in Duchenne muscular dystrophy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2012;23(1):187-99, xii-xiii.

330. Radley HG, De Luca A, Lynch GS, Grounds MD. Duchenne muscular dystrophy: focus on pharmaceutical and nutritional interventions. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(3):469-77.

331. Mok E, Eleouet-Da Violante C, Daubrosse C, Gottrand F, Rigal O, Fontan JE, et al. Oral glutamine and amino acid supplementation inhibit whole-body protein degradation in children with Duchenne muscular dystrophy. Am J Clin Nutr. 2006;83(4):823-8.

332. Davidson ZE, Truby H. A review of nutrition in Duchenne muscular dystrophy. J Hum Nutr Diet. 2009;22(5):383-93.

333. Motlagh B, MacDonald JR, Tarnopolsky MA. Nutritional inadequacy in adults with muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2005;31(6):713-8.

334. Okada K, Manabe S, Sakamoto S, Ohnaka M, Niiyama Y. Protein and energy metabolism in patients with progressive muscular dystrophy. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1992;38(2):141-54.

335. Okada K, Manabe S, Sakamoto S, Ohnaka M, Niiyama Y. Predictions of energy intake and energy allowance of patients with Duchenne muscular dystrophy and their validity. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 1992;38(2):155-61.

336. Davoodi J, Markert CD, Voelker KA, Hutson SM, Grange RW. Nutrition strategies to improve physical capabilities in Duchenne muscular dystrophy. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2012;23(1):187-99, xii-xiii.

337. Radley HG, De Luca A, Lynch GS, Grounds MD. Duchenne muscular dystrophy: focus on pharmaceutical and nutritional interventions. Int J Biochem Cell Biol. 2007;39(3):469-77.

338. Mok E, Eleouet-Da Violante C, Daubrosse C, Gottrand F, Rigal O, Fontan JE, et al. Oral glutamine and amino acid supplementation inhibit whole-body protein degradation in children with Duchenne muscular dystrophy. Am J Clin Nutr. 2006;83(4):823-8.

339. Orndahl G, Sellden U, Hallin S, Wetterqvist H, Rindby A, Selin E. Myotonic dystrophy treated with selenium and vitamin E. Acta Med Scand. 1986;219(4):407-14.

340. Backman E, Nylander E, Johansson I, Henriksson KG, Tagesson C. Selenium and vitamin E treatment of Duchenne muscular dystrophy: no effect on muscle function. Acta Neurol Scand. 1988;78(5):429-35.

341. Voirin J, Deschrevel G, Guincestre JY, Foucault P, Bureau F, Duhamel JF. [Selenium and vitamin E in patients with progressive muscular dystrophy]. Ann Pediatr (Paris). 1990;37(6):377-9.

342. Jackson MJ, Coakley J, Stokes M, Edwards RH, Oster O. Selenium metabolism and supplementation in patients with muscular dystrophy. Neurology. 1989;39(5):655-9.

343. Fenichel GM, Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Miller JP, Moxley RT, 3rd, et al. Clinical investigation in Duchenne muscular dystrophy: penicillamine and vitamin E. Muscle Nerve. 1988;11(11):1164-8.

344. Gamstorp I, Gustavson KH, Hellstrom O, Nordgren B. A trial of selenium and vitamin E in boys with muscular dystrophy. J Child Neurol. 1986;1(3):211-4.

345. Angelini C. The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. Muscle Nerve. 2007;36(4):424-35.

346. King WM, Ruttencutter R, Nagaraja HN, Matkovic V, Landoll J, Hoyle C, et al. Orthopedic outcomes of long-term daily corticosteroid treatment in Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2007;68(19):1607-13.

347. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010;9(2):177-89.

348. Davidson ZE, Truby H. A review of nutrition in Duchenne muscular dystrophy. J Hum Nutr Diet. 2009;22(5):383-93.

349. Ross a, Manson J, Abrams S, Alova j, Brannon P, et al. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: What Dietetics Practitioners Need to Know. J Am Diet Assoc. 2011;111:524-527.

350. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.

351. Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E, Vai S, Frasunkiewicz J, Cottafava R. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. Osteoporos Int. 2011;22(2):529-39.

352. Hawker GA, Ridout R, Harris VA, Chase CC, Fielding LJ, Biggar WD. Alendronate in the treatment of low bone mass in steroid-treated boys with Duchennes muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil. 2005;86(2):284-8.

353. Sbrocchi AM, Rauch F, Jacob P, McCormick A, McMillan HJ, Matzinger MA, et al. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy. Osteoporos Int. 2012;23(11):2703-11.

354. Houston C, Mathews K, Shibli-Rahhal A. Bone density and alendronate effects in Duchenne Muscular Dystrophy patients. Muscle Nerve. 2014;49(4):506-11.

355. Gordon KE, Dooley JM, Sheppard KM, MacSween J, Esser MJ. Impact of bisphosphonates on survival for patients with Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics. 2011;127(2):e353-8.

356. Quinlivan R, Roper H, Davie M, Shaw NJ, McDonagh J, Bushby K. Report of a Muscular Dystrophy Campaign funded workshop Birmingham, UK, January 16th 2004. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy; its prevalence, treatment and prevention. Neuromuscul Disord. 15. England2005. p. 72-9.

357. Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, Cnaan A, McDonald CM, Viswanathan V, et al. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2011;77(5):444-52.

358. McAdam LC, Mayo AL, Alman BA, Biggar WD. The Canadian experience with long-term deflazacort treatment in Duchenne muscular dystrophy. Acta Myol. 2012;31(1):16-20.

359. Houde S, Filiatrault M, Fournier A, Dube J, D'Arcy S, Berube D, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. Pediatr Neurol. 2008;38(3):200-6.

360. Schram G, Fournier A, Leduc H, Dahdah N, Therien J, Vanasse M, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol. 2013;61(9):948-54.

361. Mayo AL, Craven BC, McAdam LC, Biggar WD. Bone health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy on long-term daily deflazacort therapy. Neuromuscul Disord. 2012;22(12):1040-5.

362. Biggar WD, Politano L, Harris VA, Passamano L, Vajsar J, Alman B, et al. Deflazacort in Duchenne muscular dystrophy: a comparison of two different protocols. Neuromuscul Disord. 2004;14(8-9):476-82.

363. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(6):698-705.

364. Bachrach LK. Taking steps towards reducing osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2005;15(1):86-7.

Philippe V, Pruna L, Abdel Fattah M, Pascal V, Kaminsky P. Decreased bone mineral density in adult patients with muscular dystrophy. Joint Bone Spine. 78. France2011. p. 651-2.

365. Philippe V, Pruna L, Abdel Fattah M, Pascal V, Kaminsky P. Decreased bone mineral density in adult patients with muscular dystrophy. Joint Bone Spine. 78. France2011. p. 651-2.

366. Meregalli M, Farini A, Belicchi M, Parolini D, Cassinelli L, Razini P, et al. Perspectives of stem cell therapy in Duchenne muscular dystrophy. Febs j. 2013;280(17):4251-62.

367. Gussoni E, Blau HM, Kunkel LM. The fate of individual myoblasts after transplantation into muscles of DMD patients. Nat Med. 1997;3(9):970-7.

368. Mendell JR, Kissel JT, Amato AA, King W, Signore L, Prior TW, et al. Myoblast transfer in the treatment of Duchenne's muscular dystrophy. N Engl J Med. 1995;333(13):832-8.

369. Tremblay JP, Malouin F, Roy R, Huard J, Bouchard JP, Satoh A, et al. Results of a triple blind clinical study of myoblast transplantations without immunosuppressive treatment in young boys with Duchenne muscular dystrophy. Cell Transplant. 1993;2(2):99-112.

370. Karpati G, Ajdukovic D, Arnold D, Gledhill RB, Guttmann R, Holland P, et al. Myoblast transfer in Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol. 1993;34(1):8-17.

371. Law PK, Goodwin TG, Fang Q, Duggirala V, Larkin C, Florendo JA, et al. Feasibility, safety, and efficacy of myoblast transfer therapy on Duchenne muscular dystrophy boys. Cell Transplant. 1992;1(2-3):235-44.

372. Ichim TE, Alexandrescu DT, Solano F, Lara F, Campion Rde N, Paris E, et al. Mesenchymal stem cells as anti-inflammatories: implications for treatment of Duchenne muscular dystrophy. Cell Immunol. 2010;260(2):75-82.

373. Tedesco FS, Dellavalle A, Diaz-Manera J, Messina G, Cossu G. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. J Clin Invest. 2010;120(1):11-9.

374. Salani S, Donadoni C, Rizzo F, Bresolin N, Comi GP, Corti S. Generation of skeletal muscle cells from embryonic and induced pluripotent stem cells as an in vitro model and for therapy of muscular dystrophies. J Cell Mol Med. 2012;16(7):1353-64.

375. Benedetti S, Hoshiya H, Tedesco FS. Repair or replace? Exploiting novel gene and cell therapy strategies for muscular dystrophies. Febs j. 2013;280(17):4263-80.

376. Miller RG, Sharma KR, Pavlath GK, Gussoni E, Mynhier M, Lanctot AM, et al. Myoblast implantation in Duchenne muscular dystrophy: the San Francisco study. Muscle Nerve. 1997;20(4):469-78.

377. Torrente Y, Belicchi M, Marchesi C, D'Antona G, Cogiamanian F, Pisati F, et al. Autologous transplantation of muscle-derived CD133+ stem cells in Duchenne muscle patients. Cell Transplant. 2007;16(6):563-77.

378. Huard J, Bouchard JP, Roy R, Malouin F, Dansereau G, Labrecque C, et al. Human myoblast transplantation: preliminary results of 4 cases. Muscle Nerve. 1992;15(5):550-60.

379. Hogrel JY, Zagnoli F, Canal A, Fraysse B, Bouchard JP, Skuk D, et al. Assessment of a symptomatic Duchenne muscular dystrophy carrier 20 years after myoblast transplantation from her asymptomatic identical twin sister. Neuromuscul Disord. 2013;23(7):575-9.

380. Farini A, Razini P, Erratico S, Torrente Y, Meregalli M. Cell based therapy for Duchenne muscular dystrophy. J Cell Physiol. 2009;221(3):526-34.

381. Cooper RN, Butler-Browne GS, Mouly V. Human muscle stem cells. Curr Opin Pharmacol. 2006;6(3):295-300.

382. Kurz LT, Mubarak SJ, Schultz P, Park SM, Leach J. Correlation of scoliosis and pulmonary function in Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop. 1983;3(3):347-53.

383. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010;9(2):177-89.

384. Mullender M, Blom N, De Kleuver M, Fock J, Hitters W, Horemans A, et al. A Dutch guideline for the treatment of scoliosis in neuromuscular disorders. Scoliosis. 2008;3:14.

385. Mercado E, Alman B, Wright JG. Does spinal fusion influence quality of life in neuromuscular scoliosis? Spine (Phila Pa 1976). 2007;32(19 Suppl):S120-5.

386. Harvey A, Baker L, Williams K. Non-surgical prevention and management of scoliosis for children with Duchenne muscular dystrophy: What is the evidence? J Paediatr Child Health. 2013.

387. Cheuk DK, Wong V, Wraige E, Baxter P, Cole A. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:Cd005375.

388. Alexander WM, Smith M, Freeman BJ, Sutherland LM, Kennedy JD, Cundy PJ. The effect of posterior spinal fusion on respiratory function in Duchenne muscular dystrophy. Eur Spine J. 2013;22(2):411-6.

389. Van Opstal N, Verlinden C, Myncke J, Goemans N, Moens P. The effect of Luque-Galveston fusion on curve, respiratory function and quality of life in Duchenne muscular dystrophy. Acta Orthop Belg. 2011;77(5):659-65.

390. Granata C, Merlini L, Cervellati S, Ballestrazzi A, Giannini S, Corbascio M, et al. Long-term results of spine surgery in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 1996;6(1):61-8.

391. Furumasu J, Swank SM, Brown JC, Gilgoff I, Warath S, Zeller J. Functional activities in spinal muscular atrophy patients after spinal fusion. Spine (Phila Pa 1976). 1989;14(7):771-5.

392. Mubarak SJ, Morin WD, Leach J. Spinal fusion in Duchenne muscular dystrophy--fixation and fusion to the sacropelvis? J Pediatr Orthop. 1993;13(6):752-7.

393. Galasko CS, Williamson JB, Delaney CM. Lung function in Duchenne muscular dystrophy. Eur Spine J. 1995;4(5):263-7.

394. Modi HN, Suh SW, Yang JH, Cho JW, Hong JY, Singh SU, et al. Surgical complications in neuromuscular scoliosis operated with posterior- only approach using pedicle screw fixation. Scoliosis. 2009;4:11.

395. Matsumura T, Kang J, Nozaki S, Takahashi MP. [The effects of spinal fusionon respiratory function and quality of life in Duchenne muscular dystrophy]. Rinsho Shinkeigaku. 1997;37:87-92.

396. Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H, de Jong BA, Lankhorst GJ. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. Clin Rehabil. 2000;14(4):343-59.

397. Leitch KK, Raza N, Biggar D, Stephen D, Wright JG, Alman B. Should foot surgery be performed for children with Duchenne muscular dystrophy? J Pediatr Orthop. 2005;25(1):95-7.

398. Main M, Mercuri E, Haliloglu G, Baker R, Kinali M, Muntoni F. Serial casting of the ankles in Duchenne muscular dystrophy: can it be an alternative to surgery? Neuromuscul Disord. 2007;17(3):227-30.

399. Forst J, Forst R. Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 1999;9(3):176-81.

400. Scher DM, Mubarak SJ. Surgical prevention of foot deformity in patients with Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop. 2002;22(3):384-91.

401. Sackley C, Disler PB, Turner-Stokes L, Wade DT, Brittle N, Hoppitt T. Rehabilitation interventions for foot drop in neuromuscular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009(3):Cd003908.

402. Rose KJ, Burns J, Wheeler DM, North KN. Interventions for increasing ankle range of motion in patients with neuromuscular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010(2):Cd006973.

403. Manzur AY, Hyde SA, Rodillo E, Heckmatt JZ, Bentley G, Dubowitz V. A randomized controlled trial of early surgery in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 1992;2(5-6):379-87

404. Tawil R, van der Maarel S, Padberg GW, van Engelen BG. 171st ENMC international workshop: Standards of care and management of facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2010;20(7):471-5.

405. Orrell RW, Copeland S, Rose MR. Scapular fixation in muscular dystrophy. Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):Cd003278.

406. Andrews CT, Taylor TC, Patterson VH. Scapulothoracic arthrodesis for patients with facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 1998;8(8):580-4.

407. Berne D, Laude F, Laporte C, Fardeau M, Saillant G. Scapulothoracic arthrodesis in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Clin Orthop Relat Res. 2003(409):106-13.

408. Demirhan M, Uysal O, Atalar AC, Kilicoglu O, Serdaroglu P. Scapulothoracic arthrodesis in facioscapulohumeral dystrophy with multifilament cable. Clin Orthop Relat Res. 2009;467(8):2090-7.

409. Giannini S, Faldini C, Pagkrati S, Grandi G, Digennaro V, Luciani D, et al. Fixation of winged scapula in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Clin Med Res. 2007;5(3):155-62.

410. Rhee YG, Ha JH. Long-term results of scapulothoracic arthrodesis of facioscapulohumeral muscular dystrophy. J Shoulder Elbow Surg. 2006;15(4):445-50.

411. Twyman RS, Harper GD, Edgar MA. Thoracoscapular fusion in facioscapulohumeral dystrophy: clinical review of a new surgical method. J Shoulder Elbow Surg. 1996;5(3):201-5.

412. Diab M, Darras BT, Shapiro F. Scapulothoracic fusion for facioscapulohumeral muscular dystrophy. J Bone Joint Surg Am. 2005;87(10):2267-75.

413. Cooney AD, Gill I, Stuart PR. The outcome of scapulothoracic arthrodesis using cerclage wires, plates, and allograft for facioscapulohumeral dystrophy. J Shoulder Elbow Surg. 2014;23(1):e8-e1.

414. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010;9(2):177-89.

415. Katalinic OM, Harvey LA, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. Cochrane Database Syst Rev. 2010(9):Cd007455.

416. Halbertsma JP, Goeken LN. Stretching exercises: effect on passive extensibility and stiffness in short hamstrings of healthy subjects. Arch Phys Med Rehabil. 1994;75(9):976-81.

417. Halbertsma JP, Mulder I, Goeken LN, Eisma WH. Repeated passive stretching: acute effect on the passive muscle moment and extensibility of short hamstrings. Arch Phys Med Rehabil. 1999;80(4):407-14.

418. Harvey L, Herbert R, Crosbie J. Does stretching induce lasting increases in joint ROM? A systematic review. Physiother Res Int. 2002;7(1):1-13.

419. Manzur AY, Hyde SA, Rodillo E, Heckmatt JZ, Bentley G, Dubowitz V. A randomized controlled trial of early surgery in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 1992;2(5-6):379-87.

420. Forst J, Forst R. Lower limb surgery in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 1999;9(3):176-81.

421. Griffet J, Decrocq L, Rauscent H, Richelme C, Fournier M. Lower extremity surgery in muscular dystrophy. Orthop Traumatol Surg Res. 2011;97(6):634-8.

422. Vignos PJ, Wagner MB, Karlinchak B, Katirji B. Evaluation of a program for long-term treatment of Duchenne muscular dystrophy. Experience at the University Hospitals of Cleveland. J Bone Joint Surg Am. 1996;78(12):1844-52.

423. Smith SE, Green NE, Cole RJ, Robison JD, Fenichel GM. Prolongation of ambulation in children with Duchenne muscular dystrophy by subcutaneous lower limb tenotomy. J Pediatr Orthop. 1993;13(3):336-40.

424. Bach JR, McKeon J. Orthopedic surgery and rehabilitation for the prolongation of brace-free ambulation of patients with Duchenne muscular dystrophy. Am J Phys Med Rehabil. 1991;70(6):323-31.

425. Hsu JD, Jackson R. Treatment of symptomatic foot and ankle deformities in the nonambulatory neuromuscular patient. Foot Ankle. 1985;5(5):238-44.

426. Williams EA, Read L, Ellis A, Morris P, Galasko CS. The management of equinus deformity in Duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg Br. 1984;66(4):546-50.

427. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. Thorax. 2005;60(12):1019-24.

428. Raphael JC, Chevret S, Chastang C, Bouvet F. Randomised trial of preventive nasal ventilation in Duchenne muscular dystrophy. French Multicentre Cooperative Group on Home Mechanical Ventilation Assistance in Duchenne de Boulogne Muscular Dystrophy. Lancet. 1994;343(8913):1600-4.

429. Guilleminault C, Philip P, Robinson A. Sleep and neuromuscular disease: bilevel positive airway pressure by nasal mask as a treatment for sleep disordered breathing in patients with neuromuscular disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65(2):225-32.

430. Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, Bach JR, Benditt JO, Eagle M, et al. The respiratory management of patients with duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article. Pediatr Pulmonol. 2010;45(8):739-48.

431. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. Neuromuscul Disord. 2002;12(10):926-9.

432. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. Am J Phys Med Rehabil. 2002;81(6):411-5.

433. McKim DA, Griller N, LeBlanc C, Woolnough A, King J. Twenty-four hour noninvasive ventilation in Duchenne muscular dystrophy: a safe alternative to tracheostomy. Can Respir J. 2013;20(1):e5-9.

434. Bach JR, Martinez D. Duchenne muscular dystrophy: continuous noninvasive ventilatory support prolongs survival. Respir Care. 2011;56(6):744-50.

435. Ishikawa Y, Miura T, Aoyagi T, Ogata H, Hamada S, Minami R. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. Neuromuscul Disord. 2011;21(1):47-51.

436. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy--the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. Neuromuscul Disord. 2007;17(6):470-5.

437. Toussaint M, Steens M, Wasteels G, Soudon P. Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. Eur Respir J. 2006;28(3):549-55.

438. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. Thorax. 2012;67 Suppl 1:i1-40.

439. Nardi J, Prigent H, Garnier B, Lebargy F, Quera-Salva MA, Orlikowski D, et al. Efficiency of invasive mechanical ventilation during sleep in Duchenne muscular dystrophy. Sleep Med. 2012;13(8):1056-65.

440. Humbertclaude V, Hamroun D, Bezzou K, Berard C, Boespflug-Tanguy O, Bommelaer C, et al. Motor and respiratory heterogeneity in Duchenne patients: implication for clinical trials. Eur J Paediatr Neurol. 2012;16(2):149-60.

441. Toussaint M, Steens M, Wasteels G, Soudon P. Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. Eur Respir J. 2006;28(3):549-55.

442. Suresh S, Wales P, Dakin C, Harris MA, Cooper DG. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population. J Paediatr Child Health. 2005;41(9-10):500-3.

443. Vianello A, Arcaro G, Gallan F, Ori C, Bevilacqua M. Pneumothorax associated with long-term non-invasive positive pressure ventilation in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2004;14(6):353-5.

444. Bach JR. Noninvasive respiratory management and diaphragm and electrophrenic pacing in neuromuscular disease and spinal cord injury. Muscle Nerve. 2013;47(2):297-305.

445. Onders RP, Elmo M, Khansarinia S, Bowman B, Yee J, Road J, et al. Complete worldwide operative experience in laparoscopic diaphragm pacing: results and differences in spinal cord injured patients and amyotrophic lateral sclerosis patients. Surg Endosc. 2009;23(7):1433-40.

446. Krupnick AS, Gelman AE, Okazaki M, Lai J, Das N, Sugimoto S, et al. The feasibility of diaphragmatic transplantation as potential therapy for treatment of respiratory failure associated with Duchenne muscular dystrophy: acute canine model. J Thorac Cardiovasc Surg. 2008;135(6):1398-9.

447. Romigi A, Albanese M, Placidi F, Izzi F, Liguori C, Marciani MG, et al. Sleep disorders in myotonic dystrophy type 2: a controlled polysomnographic study and self-reported questionnaires. Eur J Neurol. 2013.

448. Bianchi ML, Losurdo A, Di Blasi C, Santoro M, Masciullo M, Conte G, et al. Prevalence and clinical correlates of sleep disordered breathing in myotonic dystrophy types 1 and 2. Sleep Breath. 2013.

449. Nugent AM, Smith IE, Shneerson JM. Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic dystrophy. Chest. 2002;121(2):459-64.

450. Guilleminault C, Philip P, Robinson A. Sleep and neuromuscular disease: bilevel positive airway pressure by nasal mask as a treatment for sleep disordered breathing in patients with neuromuscular disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65(2):225-32.

451. Lopez-Esteban P, Peraita-Adrados R. [Sleep and respiratory disorders in myotonic dystrophy of Steinert]. Neurologia. 2000;15(3):102-8.

452. Ward S, Chatwin M, Heather S, Simonds AK. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. Thorax. 2005;60(12):1019-24.

453. McKim DA, Road J, Avendano M, Abdool S, Cote F, Duguid N, et al. Home mechanical ventilation: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. Can Respir J. 2011;18(4):197-215.

454. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. Sleep. 2006;29(3):375-80.

455. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. Lancet. 1999;353(9170):2100-5.

456. Choo-Kang LR, Ogunlesi FO, McGrath-Morrow SA, Crawford TO, Marcus CL. Recurrent pneumothoraces associated with nocturnal noninvasive ventilation in a patient with muscular dystrophy. Pediatr Pulmonol. 2002;34(1):73-8.

457. Vianello A, Arcaro G, Gallan F, Ori C, Bevilacqua M. Pneumothorax associated with long-term non-invasive positive pressure ventilation in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2004;14(6):353-5.

458. Birnkrant DJ. The American College of Chest Physicians consensus statement on the respiratory and related management of patients with Duchenne muscular dystrophy undergoing anesthesia or sedation. Pediatrics. 2009;123 Suppl 4:S242-4.

459. Ishikawa Y, Bach JR. Physical medicine respiratory muscle aids to avert respiratory complications of pediatric chest wall and vertebral deformity and muscle dysfunction. Eur J Phys Rehabil Med. 2010;46(4):581-97.

460. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. Chest. 2006;130(6):1879-86.

461. Kravitz RM. Airway clearance in Duchenne muscular dystrophy. Pediatrics. 2009;123 Suppl 4:S231-5.

462. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. Chest. 2000;118(5):1390-6.

463. Finder JD. A 2009 perspective on the 2004 American Thoracic Society statement, "respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy". Pediatrics. 2009;123 Suppl 4:S239-41.

464. McKim DA, Katz SL, Barrowman N, Ni A, LeBlanc C. Lung volume recruitment slows pulmonary function decline in Duchenne muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil. 2012;93(7):1117-22.

465. de Lateur BJ, Giaconi RM. Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy. Am J Phys Med. 1979;58(1):26-36.

466. Bohannon RW, Jones PL. Results of manual resistance exercise on a manifesting carrier of Duchenne muscular dystrophy. A case report. Phys Ther. 1986; 66(6):973-5.

467. Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, de Groot IJ. Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial "no use is disuse". Neurorehabil Neural Repair. 2013;27(9):816-27.

468. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010;9(1):77-93.

469. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010;9(2):177-89.

470. Lindeman E, Leffers P, Spaans F, et al. Strength training in patients with myotonic dystrophy and hereditary motor and sensory neuropathy: a randomized clinical trial. Arch Phys Med Rehabil. 1995; 76(7):612-20.

471. Kierkegaard M, Harms-Ringdahl K, Edström L, et al. Feasibility and effects of a physical exercise programme in adults with myotonic dystrophy type 1: a randomized controlled pilot study. J Rehabil Med. 2011;43(8):695-702.

472. Tollbäck A, Eriksson S, Wredenberg A, et al. Effects of high resistance training in patients with myotonic dystrophy. Scand J Rehabil Med. 1999;31(1):9-16.

473. Orngreen MC, Olsen DB, Vissing J. Aerobic training in patients with myotonic dystrophy type 1. Ann Neurol. 2005;57(5):754-7.

474. Missaoui B, Rakotovao E, Bendaya S, et al. Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program. Ann Phys Rehabil Med. 2010; 53(6-7): 387-98.

475. Olsen DB, Ørngreen MC, Vissing J. Aerobic training improves exercise performance in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neurology. 2005, 22; 64(6):1064-6.

476. Tawil R, van der Maarel S, Padberg G, van Engelen B. 171st ENMC International Workshop: Standards of care and management. Neuromuscular Disorders 2010; 20:471–475.

477. Sveen ML, Andersen SP, Ingelsrud LH, et al. Resistance training in patients with limb-girdle and becker muscular dystrophies. Muscle Nerve. 2013;47(2):163-9.

478. Sveen ML, Jeppesen TD, Hauerslev S, et al. Endurance training improves fitness and strength in patients with Becker muscular dystrophy. Brain. 2008; 131(Pt 11):2824-31.

479. Sveen ML, Jeppesen TD, Hauerslev S, et al. Endurance training: an effective and safe treatment for patients with LGMD2I. Neurology. 2007, 2;68(1):59-61.

480. Norwood F, de Visser M, Eymard B, Lochmüller H, Bushby K; EFNS Guideline Task Force. EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies. Eur J Neurol 2007;14:1305-12.

481. Kilmer DD, Aitkens SG, Wright NC, et al. Response to high-intensity eccentric muscle contractions in persons with myopathic disease. Muscle Nerve. 2001; 24:1181-7.

482. Andersen SP, Sveen ML, Hansen RS, et al. Creatine Kinase Response To High-Intensity Aerobic Exercise in Adult-onset Muscular Dystrophy. Muscle Nerve 2013;20:1-5.

483. Voet NBM, van der Kooi EL, Riphagen II, et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD003907.

484. Gianola S, Pecoraro V, Lambiase S, et al. Efficacy of muscle exercise in patients with muscular dystrophy: a systematic review showing a missed opportunity to improve outcomes. PLoS ONE 2013; 8(6): e65414

485. Williams EA, Read L, Ellis A, Morris P, Galasko CS. The management of equinus deformity in Duchenne muscular dystrophy. J Bone Joint Surg Br. 1984;66(4):546-50.

486. Harvey LA, Brosseau L, Herbert RD. Continuous passive motion following total knee arthroplasty in people with arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010(3):Cd004260.

487. Katalinic OM, Harvey LA, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. Cochrane Database Syst Rev. 2010(9):Cd007455.

488. Katalinic OM, Harvey LA, Herbert RD. Effectiveness of stretch for the treatment and prevention of contractures in people with neurological conditions: a systematic review. Phys Ther. 2011;91(1):11-24.

489. Hyde SA, FlLytrup I, Glent S, Kroksmark AK, Salling B, Steffensen BF, et al. A randomized comparative study of two methods for controlling Tendo Achilles contracture in Duchenne muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2000;10(4-5):257-63.

490. Prabhu RK, Swaminathan N, Harvey LA. Passive movements for the treatment and prevention of contractures. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:Cd009331.

491. Halbertsma JP, Goeken LN. Stretching exercises: effect on passive extensibility and stiffness in short hamstrings of healthy subjects. Arch Phys Med Rehabil. 1994;75(9):976-81.

492. Halbertsma JP, Mulder I, Goeken LN, Eisma WH. Repeated passive stretching: acute effect on the passive muscle moment and extensibility of short hamstrings. Arch Phys Med Rehabil. 1999;80(4):407-14.

493. Harvey L, Herbert R, Crosbie J. Does stretching induce lasting increases in joint ROM? A systematic review. Physiother Res Int. 2002;7(1):1-13.

494. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010;9(2):177-89.

495. Bakker JP, de Groot IJ, Beckerman H, de Jong BA, Lankhorst GJ. The effects of knee-ankle-foot orthoses in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: review of the literature. Clin Rehabil. 2000;14(4):343-59.

496. Ziter FA, Allsop KG. The value of orthoses for patients with Duchenne muscular dystrophy. Phys Ther. 1979;59(11):1361-5.

497. Heckmatt JZ, Dubowitz V, Hyde SA, Florence J, Gabain AC, Thompson N. Prolongation of walking in Duchenne muscular dystrophy with lightweight orthoses: review of 57 cases. Dev Med Child Neurol. 1985;27(2):149-54.

498. Rodillo EB, Fernandez-Bermejo E, Heckmatt JZ, Dubowitz V. Prevention of rapidly progressive scoliosis in Duchenne muscular dystrophy by prolongation of walking with orthoses. J Child Neurol. 1988;3(4):269-74.

499. Kinali M, Main M, Eliahoo J, Messina S, Knight RK, Lehovsky J, et al. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2007;11(3):160-6.

500. Garralda ME, Muntoni F, Cunniff A, Caneja AD. Knee-ankle-foot orthosis in children with duchenne muscular dystrophy: user views and adjustment. Eur J Paediatr Neurol. 2006;10(4):186-91.

501. Chaustre R. DM, Chona S. W. Distrofia muscular de duchenne. Perspectivas desde la rehabilitación. Revista Med. 2011;19(1):45-55.

502. Division of Provider Relations and Utilization Management. Office of Health Insurance Programs. New York State Medicaid wheeled mobility equipment, seating & positioning component guidelines. Albany: Office of Health Insurance Programs; 2008. p. 31.

503. Rosen L, Arva J, Furumasu J, Harris M, Lange ML, McCarthy E, et al. RESNA position on the application of power wheelchairs for pediatric users. Assist Technol. 2009;21(4):218-25; quiz 28.

504. Liu M, Mineo K, Hanayama K, Fujiwara T, Chino N. Practical problems and management of seating through the clinical stages of Duchenne's muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil. 2003;84(6):818-24.

505. Guerette P, Tefft D, Furumasu J. Pediatric powered wheelchairs: results of a national survey of providers. Assist Technol. 2005;17(2):144-58.

506. Richardson M, Frank AO. Electric powered wheelchairs for those with muscular dystrophy: problems of posture, pain and deformity. Disabil Rehabil Assist Technol. 2009;4(3):181-8.

507. Hinton VJ, Nereo NE, Fee RJ, Cyrulnik SE. Social behavior problems in boys with Duchenne muscular dystrophy. J Dev Behav Pediatr. 2006;27(6):470-6.

508. Poysky J, Kinnett K. Facilitating family adjustment to a diagnosis of Duchenne muscular dystrophy: April 24-25, 2008, Miami, Florida. Neuromuscul Disord. 19. England2009. p. 733-8.

509. Abi Daoud MS, Dooley JM, Gordon KE. Depression in parents of children with Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Neurol. 2004;31(1):16-9.

510. Plante WA, Lobato D, Engel R. Review of group interventions for pediatric chronic conditions. J Pediatr Psychol. 2001;26(7):435-53.

511. Merry S, McDowell H, Hetrick S, Bir J, Muller N. Psychological and/or educational interventions for the prevention of depression in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2004(1):Cd003380.

512. Eccleston C, Palermo TM, Fisher E, Law E. Psychological interventions for parents of children and adolescents with chronic illness. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:Cd009660.

513. Imura O. [Psychological support for patients with muscular dystrophy]. Brain Nerve. 2011;63(11):1245-52.

514. Fee RJ, Hinton VJ. Resilience in children diagnosed with a chronic neuromuscular disorder. J Dev Behav Pediatr. 2011;32(9):644-50..

515. Chen JY. Mediators affecting family function in families of children with Duchenne muscular dystrophy. Kaohsiung J Med Sci. 2008;24(10):514-22..

516. Reid DT, Renwick RM. Relating familial stress to the psychosocial adjustment of adolescents with Duchenne muscular dystrophy. Int J Rehabil Res. 2001;24(2):83-93.

517. Gilgoff I, Prentice W, Baydur A. Patient and family participation in the management of respiratory failure in Duchenne's muscular dystrophy. Chest. 1989;95(3):519-24.

518. Uzark K, King E, Cripe L, et al. Health-Related Quality of Life in children and adolescents with Duchenne Muscular Dystrophy. Pediatrics.2012;130(6):1559-1566.

519. Nabukera SK1, Romitti PA, Campbell KA, et al. Use of complementary and alternative medicine by males with Duchenne or Becker muscular dystrophy. J Child Neurol. 2012;27(6):734-40.

520. Cahow C, Skolnick S, Joyce J, Jug Julie, Dragon C, Gassaway S. Classification of SCI Rehabilitation Treatment SCIRehab Project Series: The Therapeutic Recreation Taxonomy. The Journal of Spinal Cord Medicine.2009;32(2): 298-306.

521. Fiksdal BL, Houlihan D, Barnes AC. Dolphin-Assisted Therapy: Claims versus Evidence. Autism Res Treat. 2012; 2012: 839792.

522. Parkyn H. Coveney J. An exploration of the value of social interaction in a boys' group for adolescents with muscular dystrophy. Child: care, health and development.2011;39(1):81–89.

523. Békési A, Török S, Kökönyei G, et al. Health-related quality of life changes of children and adolescents with chronic disease after participation in therapeutic recreation camping program. BioMedCentral. 2011;9(43): 1-10.

524. Cahow C, Gassaway J, Rider C, et al. Relationship of therapeutic recreation inpatient rehabilitation interventions and patient characteristics to outcomes following spinal cord injury: The SCIRehab Project. The Journal of Spinal Cord Medicine. 2012;35(6):547-564.

525. García-Villamisar DA, Dattilo J. Effects of a leisure programme on quality of life and stress of individuals with ASD. J Intellect Disabil Res. 2010;54(7):611-9.

526. Selby A, Smith-Osborne A. A systematic review of effectiveness of complementary and adjunct therapies and interventions involving equines. Health Psychol. 2013;32(4):418-32.

527. Reed R, Ferrer L, Villegas N. Natural healers: a review of animal assisted therapy and activities as complementary treatment for chronic conditions. Rev Lat Am Enfermagem. 2012;20(3):612-8.

528. Nimer J, Lundahl B. Animal-assisted therapy: a meta-analysis. Anthrozoos. 2007;20(3): 225-38.

529. Berget B, Ekeberg O, Braastad BO. Animal-assisted therapy with farm animals for persons with psychiatric disorders: effects on self-efficacy, coping ability and quality of life, a randomized controlled trial. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2008; 11;4:9.

530. Braun C, Stangler T, Narveson J, Pettingell S. Animal-assisted therapy as a pain relief intervention for children. Complement Ther Clin Pract. 2009;15(2):105-9.

531. Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, Hughes R, Griggs R. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids. 2-4 April 2004, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2004; 526-34.

532. Mazzone E, Vasco G, Palermo C, Bianco F, Galluccio C, Ricotti, et al. A critical review of functional assessment tools for upper limbs in Duchenne muscular dystrophy. Dev. Med Child Neurol 2012; 54:879-885.

533. Lue YJ, Lin RF, Chen SS, Lu YM. Measurement of the functional status of patients with different types of muscular dystrophy. Kaohsiung J Med Sci. 2009;25 (6):325-33.

534. Personius KE, Pandya S, King WM, Tawil R, McDermott MP. Facioscapulohumeral dystrophy natural history study: standardization of testing procedures and reliability of measurements. The FSH DY Group. Phys Ther. 1994;74(3):253-63.

535. Florence JM, Pandya S, King WM, Robison JD, Baty J, Miller JP, et al. Intrarater reliability of manual muscle test (Medical Research Council scale) grades in Duchenne's muscular dystrophy. Phys Ther. 1992;72(2):115-22; discussion 22-6.

536. Hiller LB, Wade CK. Upper extremity functional assessment scales in children with Duchenne muscular dystrophy: a comparison. Arch Phys Med Rehabil. 1992;73(6):527-34

537. Lord JP, Portwood MM, Fowler WM, Lieberman JS, Carson R. Upper vs lower extremity functional loss in neuromuscular disease. Arch Phys Med Rehabil. 1987;68(1):8-9.

538. Bridwell KH, Baldus C, Iffrig TM, Lenke LG, Blanke K. Process measures and patient/parent evaluation of surgical management of spinal deformities in patients with progressive flaccid neuromuscular scoliosis (Duchenne's muscular dystrophy and spinal muscular atrophy). Spine (Phila Pa 1976). 1999;24(13):1300-9.

539. Lowes LP, Alfano LN, Yetter BA, Worthen-Chaudhari L, Hinchman W, Savage J, et al. Proof of concept of the ability of the kinect to quantify upper extremity function in dystrophinopathy. PLoS Curr. 2013;5.

540. Lu Y-M, Lue Y-J. Strength and Functional Measurement for Patients with Muscular Dystrophy. InTech. 2012.

541. Bérard C, Payan C, Hodgkinson I, Fermanian J, A motor function measure scale for neuromuscular diseases. Construction and validation study. Neuromuscular Disor. 2005;15: 463-470.

542. Lue Y.J, Su CY, Yang RC, Su WL, Lin R.F, Chen S.S. Development and validation of a muscular dystrophy - specific functional rating scale. Clinic. Reha. 2006; 20: 804-817

543. Brunherotti M, Sobreira C, Rodrigues A, Renato M, Terra Joao, Baddini J. Correlations of Egen Klassifikation and Barthel Index scores with pulmonary function parameters in Duchenne muscular dystrophy. Heart lung. 2007; 36:132-139.

544. Wright J.G, Smith PL, Owen J.L, Fehlings D, Assessing Functional Outcomes of Children With Muscular Dystrophy and Scoliosis, J Pediatr Orthop. 2008; 28 (8): 840-845.

545. Contardi S, Pizza F, Falzone F, D'Alessandro R, Avoni P, Di Stasi V, et al. Development of a disability scale for myotonic dystrophy type 1. Acta Neurol Scand. 2012. Vol 125. Pg 431-438.

546. Lai J. Nowinski C. Victorson D. Bode R. Podrabsky T. McKinney N. et al. Quality-of-Life Measures in Children With Neurological Conditions: Pediatric Neuro-QOL. Neurorehabil Neural Repair. 2012. Vol 26. P 36-47.

547. Researchrom [22.04.2014]. Available from:http://www.researchrom.com/masterlist/view/199.

548. NeuroQol [22.04.2014]. Available from: http://www.neuroqol.org/WhatandWhy/ItemBanks/AdultItemBanks-Spanish/Pages/default.aspx

549. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. Neuromuscul Disord. 2002;12(10):926-9.

550. Finsterer J, Stollberger C. The heart in human dystrophinopathies. Cardiology. 2003;99(1):1-19.

551. Matsumura T, Saito T, Fujimura H, Shinno S. Cardiac troponin I for accurate evaluation of cardiac status in myopathic patients. Brain Dev. 2007;29(8):496-501.

552. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. Neuromuscul Disord. 13. England2003. p. 166-72.

553. Takami Y, Takeshima Y, Awano H, Okizuka Y, Yagi M, Matsuo M. High incidence of electrocardiogram abnormalities in young patients with duchenne muscular dystrophy. Pediatr Neurol. 2008;39(6):399-403.

554. Thrush PT, Allen HD, Viollet L, Mendell JR. Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2009;103(2):262-5.

555. Wansapura JP, Hor KN, Mazur W, Fleck R, Hagenbuch S, Benson DW, et al. Left ventricular T2 distribution in Duchenne muscular dystrophy. J Cardiovasc Magn Reson. 2010;12:14.

556. Yilmazer MM, Omeroglu RE, Bornaun H, Oner N, Nisli K, Ertugrul T. Repolarization abnormalities in Duchenne-type muscular dystrophy. Turk Kardiyol Dern Ars. 2009;37(8):538-42.

557. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Lowe AM, et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Am Heart J. 2008;155(6):998-1005.

558. Shabanian R, Aboozari M, Kiani A, Seifirad S, Zamani G, Nahalimoghaddam A, et al. Myocardial performance index and atrial ejection force in patients with Duchenne's muscular dystrophy. Echocardiography. 2011;28(10):1088-94.

559. Corrado G, Lissoni A, Beretta S, Terenghi L, Tadeo G, Foglia-Manzillo G, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. Am J Cardiol. 2002;89(7):838-41.

560. Ergul Y, Ekici B, Nisli K, Tatli B, Binboga F, Acar G, et al. Evaluation of the North Star Ambulatory Assessment scale and cardiac abnormalities in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. J Paediatr Child Health. 2012;48(7):610-6.

561. Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, de Kermadec JM, Weiss YA. Ventricular arrhythmia in Duchenne muscular dystrophy: prevalence, significance and prognosis. Neuromuscul Disord. 1993;3(3):201-6.

562. Kaspar R-W, Allen HD, Montanaro F. Curren understanding and management of dilated cardiomyopathy in Duchenne and Becker muscular dystrophy. J Am Acad Nurse Pract. 2013;21(5):241–9.

563. English KM. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. Developmental Medicine & Child Neurology. 2006;48:231–5.

564. Lanza GA, Russo A Dello, Giglio V, De Luca L, Messano L, Santini C, et al. Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: Relationship to myocardial and respiratory function. American Heart Journal [Internet]. 2001 May [cited 2013 Oct 22];141(5):808–12. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870301660733

565. James J, Kinnett K, Wang Y, Ittenbach RF, Benson DW, Cripe L. Electrocardiographic abnormalities in very young Duchenne muscular dystrophy patients precede the onset of cardiac dysfunction. Neuromuscular disorders : NMD [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Jul [cited 2013 Oct 22];21(7):462–7.

566. Corrado G, Lissoni A, Beretta S, Terenghi L, Tadeo G, Fogliamanzillo G, et al. Prognostic Value of Electrocardiograms , Ventricular Late Potentials , Ventricular Arrhythmias , and Left Ventricular Duchenne Muscular Dystrophy. 2002;89(02).

567. Kirchmann C, Kececioglu D, Korinthenberg R, Dittrich S. Echocardiographic and electrocardiographic findings of cardiomyopathy in Duchenne and Becker-Kiener muscular dystrophies. Pediatric cardiology [Internet]. 2005 [cited 2013 Oct 22];26(1):66–72.

568. Finsterer J, Stöllberger C, Blazek G, Kunafer M, Prager E. Cardiac involvement over 10 years in myotonic and Becker muscular dystrophy and mitochondrial disorder. International journal of cardiology [Internet]. 2007 Jul 10 [cited 2013 Oct 22];119(2):176–84.

569. Ergul Y, Ekici B, Nisli K, Tatli B, Binboga F, Acar G, et al. Evaluation of the North Star Ambulatory Assessment scale and cardiac abnormalities in ambulant boys with Duchenne muscular dystrophy. Journal of paediatrics and child health [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Oct 22];48(7):610–6.

570. Santos BM-A, Costa FDA, Travessa AF, Teresa M, Bombig N, Fonseca FH, et al. Distrofia Muscular de Duchenne: Análisis Electrocardiográfica de. Arq Bras Cardiol. 2010;94(5):602–6.

571. Takami Y, Takeshima Y, Awano H, Okizuka Y, Yagi M, Matsuo M. High incidence of electrocardiogram abnormalities in young patients with duchenne muscular dystrophy. Pediatric neurology [Internet]. Elsevier Inc.; 2008 Dec [cited 2013 Oct 22];39(6):399–403.

572. Gulati S, Saxena A, Kumar V, Kalra V. Duchenne muscular dystrophy: prevalence and patterns of cardiac involvement. Indian journal of pediatrics [Internet]. 2005 May;72(5):389–93.

573. Grain L, Cortina-Borja M, Forfar C, Hilton-Jones D, Hopkin J, Burch M. Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls. Neuromuscular disorders : NMD [Internet]. 2001 Mar;11(2):186–91.

574. Thrush PT, Allen HD, Viollet L, Mendell JR. Re-examination of the electrocardiogram in boys with Duchenne muscular dystrophy and correlation with its dilated cardiomyopathy. The American journal of cardiology [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Jan 15 [cited 2013 Oct 22];103(2):262–5.

575. Yilmazer MM, Omeroğlu RE, Bornaun H, Oner N, Nişli K, Ertuğrul T. Repolarization abnormalities in Duchenne-type muscular dystrophy. Türk Kardiyoloji Derneği arşivi : Türk Kardiyoloji Derneğinin yayın organıdır [Internet]. 2009 Dec;37(8):538–42.

576. Hagenbuch SC, Gottliebson WM, Wansapura J, Mazur W, Fleck R, Benson DW, et al. Detection of progressive cardiac dysfunction by serial evaluation of circumferential strain in patients with Duchenne muscular dystrophy. Am J Cardiol. 2010;105(10):1451-5.

577. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2011;58(25):e212-60.

578. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. Int J Cardiol. 1990;26(3):271-7.

579. Hor KN, Wansapura J, Markham LW, Mazur W, Cripe LH, Fleck R, et al. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study. J Am Coll Cardiol. 2009;53(14):1204-10.

580. Nosir YF, Lequin MH, Kasprzak JD, van Domburg RT, Vletter WB, Yao J, et al. Measurements and day-to-day variabilities of left ventricular volumes and ejection fraction by three-dimensional echocardiography and comparison with magnetic resonance imaging. Am J Cardiol. 1998;82(2):209-14.

581. Rosenthal D, Chrisant MR, Edens E, Mahony L, Canter C, Colan S, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation: Practice guidelines for management of heart failure in children. J Heart Lung Transplant. 2004;23(12):1313-33.

582. Ishikawa Y, Bach JR, Minami R. Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. Am Heart J. 1999;137(5):895-902.

583. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksmann G, Becane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol. 2005;45(6):855-7.

584. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, Craigen WJ, Ware SM, Fernbach SD, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. Circulation. 2005;112(18):2799-804.

585. Rees W, Schuler S, Hummel M, Hetzer R. Heart transplantation in patients with muscular dystrophy associated with end-stage cardiomyopathy. J Heart Lung Transplant. 1993;12(5):804-7.

586. El-Menyar AA, Galzerano D, Asaad N, Al-Mulla A, Arafa SE, Al Suwaidi J. Detection of myocardial dysfunction in the presence of normal ejection fraction. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2007;8(11):923-33.

587. Silva MC, Meira ZM, Gurgel Giannetti J, da Silva MM, Campos AF, Barbosa Mde M, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol. 2007;49(18):1874-9.

588. Yilmaz A, Gdynia HJ, Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Basso C, et al. Cardiac involvement in patients with Becker muscular dystrophy: new diagnostic and pathophysiological insights by a CMR approach. J Cardiovasc Magn Reson. 2008;10:50.

589. Ashford MW, Jr., Liu W, Lin SJ, Abraszewski P, Caruthers SD, Connolly AM, et al. Occult cardiac contractile dysfunction in dystrophin-deficient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging. Circulation. 2005;112(16):2462-7.

590. Connuck DM, Sleeper LA, Colan SD, Cox GF, Towbin JA, Lowe AM, et al. Characteristics and outcomes of cardiomyopathy in children with Duchenne or Becker muscular dystrophy: a comparative study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. Am Heart J. 2008;155(6):998-1005.

591. Wansapura JP, Hor KN, Mazur W, Fleck R, Hagenbuch S, Benson DW, et al. Left ventricular T2 distribution in Duchenne muscular dystrophy. J Cardiovasc Magn Reson. 2010;12:14.

592. Puchalski MD, Williams RV, Askovich B, Sower CT, Hor KH, Su JT, et al. Late gadolinium enhancement: precursor to cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? Int J Cardiovasc Imaging. 2009;25(1):57-63.

593. Cardiovascular health supervision for individuals affected by Duchenne or Becker muscular dystrophy. Pediatrics. 2005;116(6):1569-73.

594. Bushby K, Bourke J, Bullock R, Eagle M, Gibson M, Quinby J. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. Current Paediatrics. 2005;15(4):292-300.

595. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010;9(1):77-93.

596. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010;9(2):177-89.

597. Brunherotti MA, Sobreira C, Rodrigues-Junior AL, de Assis MR, Terra Filho J, Baddini Martinez JA. Correlations of Egen Klassifikation and Barthel Index scores with pulmonary function parameters in Duchenne muscular dystrophy. Heart Lung. 2007;36(2):132-9.

598. Phillips MF, Quinlivan RC, Edwards RH, Calverley PM. Changes in spirometry over time as a prognostic marker in patients with Duchenne muscular dystrophy. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164(12):2191-4.

599. Laub M, Berg S, Midgren B. Symptoms, clinical and physiological findings motivating home mechanical ventilation in patients with neuromuscular diseases. J Rehabil Med. 2006;38(4):250-4.

600. Gauld LM, Boynton A, Betts GA, Johnston H. Spirometry is affected by intelligence and behavior in Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Pulmonol. 2005;40(5):408-13.

601. Ishikawa Y, Miura T, Aoyagi T, Ogata H, Hamada S, Minami R. Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. Neuromuscul Disord. 2011;21(1):47-51.

602. Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(1):166-70.

603. Lo Mauro A, D'Angelo MG, Romei M, Motta F, Colombo D, Comi GP, et al. Abdominal volume contribution to tidal volume as an early indicator of respiratory impairment in Duchenne muscular dystrophy. Eur Respir J. 2010;35(5):1118-25.

604. Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170(4):456-65.

605. Bushby K, Bourke J, Bullock R, Eagle M, Gibson M, Quinby J. The multidisciplinary management of Duchenne muscular dystrophy. Current Paediatrics. 2005;15(4):292-300.

606. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010;9(2):177-89.

607. Gauld LM, Boynton A. Relationship between peak cough flow and spirometry in Duchenne muscular dystrophy. Pediatr Pulmonol. 2005;39(5):457-60.

608. Suresh S, Wales P, Dakin C, Harris MA, Cooper DG. Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrumin the paediatric population. J Paediatr Child Health. 2005 Sep-Oct;41(9-10):500-3.

609. Howard RS(1), Wiles CM, Hirsch NP, Spencer GT. Respiratory involvement in primary muscle disorders: assessment and management. Q J Med. 1993 Mar;86(3):175-89.

610. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. Thorax. 1994 Feb;49(2):157-61.

611. Hukins, C; Hillman, D. Daytime Predictors of Sleep Hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 166-170.

612. BirnkrantDJ, Bushby KM, Amin RS, Bach JR, Benditt JO, Eagle M, Finder JD, KalraMS,Kissel JT, Koumbourlis AC, Kravitz RM.The respiratory management of patientswith duchenne muscular dystrophy: a DMDcare considerations working groupspecialty article. Pediatr Pulmonol. 2010 Aug;45(8):739-48.

613. Finder JD(1), Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, Kovesi T, Kravitz RM, Panitch H, Schramm C, Schroth M, Sharma G, Sievers L, Silvestri JM, Sterni L; American Thoracic Society. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Aug 15;170(4):456-65.

614. Wagner MH, Berry RB.J .Disturbed sleep in a patient with Duchenne muscular dystrophy. Clin Sleep Med. 2008 Apr 15;4(2):173-5

615. Bersanini C(1), Khirani S, Ramirez A, Lofaso F, Aubertin G, Beydon N, Mayer M,Maincent K, Boulé M, Fauroux B. Nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children with neuromuscular disorders. Eur Respir J. 2012 May;39(5):1206-12.

616. Bushby K1, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, Kaul A, Kinnett K, McDonald C, Pandya S, Poysky J,Shapiro F, Tomezsko J, Constantin C; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2 implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol 2010; 9: 177–189.

617. Laberge,L; Begin, P; Dauvilliers, Y; Beaudry, M; Laforte, M; Jean, S; Mathieu, J. A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009; 80(6): 642-646.

618. Kirk VG, Flemons WW, Adams C, Rimmer KP, Montgomery MD. Sleep-disordered breathing in Duchenne muscular dystrophy: a preliminary study of the role of portable monitoring. Pediatr Pulmonol. 2000 Feb;29(2):135-40.

619. Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Spencer GT. Respiratory involvement in primary muscle disorders: assessment and management. Q J Med. 1993 Mar;86(3):175-89.

620. Dohna-Schwake C, Ragette R, Mellies U, Straub V, Teschler H, Voit T .Respiratory function in congenital muscular dystrophy and limb girdle muscular dystrophy. Neurology. 2004 Feb 10;62(3):513-4.

621. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine.Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2007 Dec 15;3(7):737-47.

622. Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, Fuchs FS, Hahn EG.Evaluation of a portable recording device (Somnocheck) for use in patients with suspected obstructive sleep apnoea. Respiration. 2001;68(3):307-12.

623. Man GC, Kang BV. Validation of a portable sleep apnea monitoring device. Chest. 1995 Aug;108(2):388-93.

624. Mullender, NA Blom, M De Kleuver, et al. A Dutch guideline for the treatment of scoliosis in neuromuscular disorders MG Scoliosis 2008, 3:14.

625. Emery AE. The muscular dystrophies. Lancet. 2002;359(9307):687-95.

626. Karol L. Scoliosis in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. J of Bone and Joint Surg, 2007; 89-A:Suppl:155-162.

627. Oda T, Shimizu N, Yonenobu K, et al. Longitudinal study of spinal deformity in Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop 1993;13:478–88.

628. Kinali M, Main M, Eliahoo J, Messina S, Knight R, Lehovsky J, et al. Predictive factors for the development of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2007;11:160-6.

629. Cambridge W, Drennan JC. Scoliosis associated with Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop. 1987;7:436-40.

630. Lord J, Behrman B, Varzos N, Cooper D, Lieberman JS, Fowler WM. Scoliosis associated with Duchenne muscular dystrophy. Arch Phys Med Rehabil. 1990;71:13-7.

631. Shapiro F, Zurakowski D, Bui T, Darras BT. Progression of spinal deformity in wheelchair-dependent patients with Duchenne muscular dystrophy who are not treated with steroids: coronal plane (scoliosis) and sagittal plane (kyphosis, lordosis) deformity. Bone Joint J. 2014;96-B(1):100-5.

632. Janicki J, Alman B. Scoliosis: Review of diagnosis and treatment. Paediatr Child Health 2007;12:771-776.

633. Kinali M, Messina S, Mercuri E, et al. Management of scoliosis in Duchenne muscular dystrophy: a large 10-year retrospective study. Dev Med Child Neurol, 2006;48:513-8.

634. Quinlivan R, Roper H, Davie M, Shaw NJ, McDonagh J, Bushby K. Report of Muscular Dystrophy campaign funded workshop Birmingham UK, January 16th 2004. Osteoporosis in Duchenne muscular dystrophy; its prevalence, treatment and prevention. Neuromuscul Disord. 2005 Jan;15(1):72-9.

635. Pouwels S; De Boer A; Leufkens HG; Weber WE; Cooper C; Van Onzenoort HA; de Vries F. Risk of fracture in patients with muscular dystrophies. Osteoporos Int. 2014; 25(2):509-518.

636. Mc Adam, Laura; Mayo, Amanda; Alman, Benjamin; Biggar, Douglas. The Canadian experience with long term deflazacort treatment in Duchenne muscular dystrophy. Acta myologica. 2012; 31: 16-20.

637. Dawson-Hughes, on behalf of the national osteoporosis foundation guide committee. Commentary: A revised clinician´s guide to the prevention and treatment of osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(7): 2463-2465.

638. Leslie WD1, Majumdar SR, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. High fracture probability with FRAX usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. Osteoporos Int. 2012 Jan;23(1):391-7.

639. Kanis, J; Oden, A; Johansson, H; Borgström, F; Ström, O; McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. Bone. 2009; 44:734-743.

640. Hippisley-Cox J; Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validations of Q FractureSCORES. BMJ. 2009; 339: 1291-1295

641. Bushby K; Finkel R; Birnkrant D; Case L; Clemens P; Cripe L; Kaul A; Kinnett K; McDonald C; Pandya S; Poysky J; Shapiro F; Tomezsko J; Constantin C, DMD care considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010; 9:177-189.

642. Angelini C.The role of corticosteroids in muscular dystrophy: a critical appraisal. Muscle Nerve. 2007 Oct;36(4):424-35.

643. Gutierrez Amparo; England John D. Administration of glucocorticoids in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. Practice Continuum American Academy of Neurology. 2013;19(6):1703-1708.

644. Mayo AL, Craven BC, McAdam LC, Biggar WD. Bone health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy on long-term daily deflazacort therapy. Neuromuscular Disord. 2012; 22(12): 1040-1045.

645. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr Orthop. 2000 Jan-Feb;20(1):71-4.

646. Söderpalm AC, Magnusson P, Åhlander AC, Karlsson J, Kroksmark AK, Tulinius M,Swolin-Eide D. Bone mass development in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophies: a 4-year clinical follow-up. Acta Paediatr. 2012 Apr;101(4):424-32.

647. Philippe V; Pruna L; Abdel Fattah M; Pascal V; Kaminsky P. Decreased bone mineral density in adult patients with muscular dystrophy. Joint Bone Spine. 2011; 78(6): 651-652.

648. Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, Saraifoger S, Dubini A, Cornelio F, MorandiL. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. Osteoporos Int. 2003 Sep;14(9):761-7.

649. Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, Cnaan A, McDonald CM, Viswanathan V, Kornberg AJ, Bertorini TE, Nevo Y, Lotze T, Pestronk A, Ryan MM, Monasterio E, Day JW, Zimmerman A, Arrieta A, Henricson E, Mayhew J, Florence J, Hu F, Connolly AM. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2011; 77:444-452.

650. Ricotti V, Ridout D, Scott E, Quinlivan R, Robb S, Manzur A, Muntoni F, North Star Clinical Network. Long Term benfits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84:698-705.

651. Straathof Ch S. M.; Overweg-Plandsoen W.C.G.; Van den Burg GJ.; Van Der Kooi A .J.; Verschuuren J.J.G.M.; De Groot I.J.M. Prednisone 10 days on/10 days off in patients with Duchenne muscular dystrophy. J Neurol. 2009; 256: 768-773.

652. Cotton SM, Voudouris NJ, Greenwood KM. Association between intellectual functioning and age in children and young adults with Duchenne muscular dystrophy: further results from a meta-analysis. Dev Med Child Neurol. 2005;47(4):257-65.

653. Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Selective deficits in verbal working memory associated with a known genetic etiology: the neuropsychological profile of duchenne muscular dystrophy. J Int Neuropsychol Soc. 2001;7(1):45-54.

654. Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. Dev Med Child Neurol. 2001;43(7):497-501.

655. Marini A, Lorusso ML, D'Angelo MG, Civati F, Turconi AC, Fabbro F, et al. Evaluation of narrative abilities in patients suffering from Duchenne Muscular Dystrophy. Brain Lang. 2007;102(1):1-12.

656. Bardoni A, Felisari G, Sironi M, Comi G, Lai M, Robotti M, et al. Loss of Dp140 regulatory sequences is associated with cognitive impairment in dystrophinopathies. Neuromuscul Disord. 2000;10(3):194-9.

657. Moizard MP, Toutain A, Fournier D, Berret F, Raynaud M, Billard C, et al. Severe cognitive impairment in DMD: obvious clinical indication for Dp71 isoform point mutation screening. Eur J Hum Genet. 2000;8(7):552-6.

658. Daoud F, Angeard N, Demerre B, Martie I, Benyaou R, Leturcq F, et al. Analysis of Dp71 contribution in the severity of mental retardation through comparison of Duchenne and Becker patients differing by mutation consequences on Dp71 expression. Hum Mol Genet. 2009;18(20):3779-94.

659. Wang LB, Ma HW, Wang L, Tian XB, Hu M, Ren S, et al. [Relationship between gene mutations and intelligence in children with Duchenne muscular dystrophy]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2011;13(10):804-7.

660. Pereira CC, Kiyomoto BH, Cardoso R, Oliveira AS. Duchenne muscular dystrophy: alpha-dystroglycan immunoexpression in skeletal muscle and cognitive performance. Arq Neuropsiquiatr. 2005;63(4):984-9.

661. Mochizuki H, Miyatake S, Suzuki M, Shigeyama T, Yatabe K, Ogata K, et al. Mental retardation and lifetime events of Duchenne muscular dystrophy in Japan. Intern Med. 2008;47(13):1207-10.

662. Desguerre I, Christov C, Mayer M, Zeller R, Becane HM, Bastuji-Garin S, et al. Clinical heterogeneity of duchenne muscular dystrophy (DMD): definition of sub-phenotypes and predictive criteria by long-term follow-up. PLoS One. 2009;4(2):e4347.

663. Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, Kiefel J, Goldstein E, Hinton VJ. Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD). J Int Neuropsychol Soc. 2008;14(5):853-61.

664. Cyrulnik SE, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E, Hinton VJ. Delayed developmental language milestones in children with Duchenne's muscular dystrophy. J Pediatr. 2007;150(5):474-8.

665. Donders J, Taneja C. Neurobehavioral characteristics of children with Duchenne muscular dystrophy. Child Neuropsychol. 2009;15(3):295-304.

666. Mento G, Tarantino V, Bisiacchi PS. The neuropsychological profile of infantile Duchenne muscular dystrophy. Clin Neuropsychol. 2011;25(8):1359-77.

667. Hinton VJ, Fee RJ, De Vivo DC, Goldstein E. Poor facial affect recognition among boys with duchenne muscular dystrophy. J Autism Dev Disord. 2007;37(10):1925-33.

668. Hinton VJ, Fee RJ, Goldstein EM, De Vivo DC. Verbal and memory skills in males with Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol. 2007;49(2):123-8.

669. Wicksell RK, Kihlgren M, Melin L, Eeg-Olofsson O. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. Dev Med Child Neurol. 2004;46(3):154-9.

670. Della Coletta MV, Scola RH, Wiemes GR, Fonseca CN, Mader MJ, Freund AA, et al. Event-related potentials (P300) and neuropsychological assessment in boys exhibiting Duchenne muscular dystrophy. Arq Neuropsiquiatr. 2007;65(1):59-62.

671. Nardes F, Araujo AP, Ribeiro MG. Mental retardation in Duchenne muscular dystrophy. J Pediatr (Rio J). 2012;88(1):6-16.

672. Poysky J. Behavior patterns in Duchenne muscular dystrophy: report on the Parent Project Muscular Dystrophy behavior workshop 8-9 of December 2006, Philadelphia, USA. Neuromuscul Disord. 2007;17(11-12):986-94.

673. Taylor PJ, Betts GA, Maroulis S, Gilissen C, Pedersen RL, Mowat DR, et al. Dystrophin gene mutation location and the risk of cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. PLoS One. 2010;5(1):e8803.

674. Kreis R, Wingeier K, Vermathen P, Giger E, Joncourt F, Zwygart K, et al. Brain metabolite composition in relation to cognitive function and dystrophin mutations in boys with Duchenne muscular dystrophy. NMR Biomed. 2011;24(3):253-62.

675. Wingeier K, Giger E, Strozzi S, Kreis R, Joncourt F, Conrad B, et al. Neuropsychological impairments and the impact of dystrophin mutations on general cognitive functioning of patients with Duchenne muscular dystrophy. J Clin Neurosci. 2011;18(1):90-5.

676. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol. 2010;9(1):77-93.

677. Elsenbruch S, Schmid J, Lutz S, Geers B, Schara U. Self-reported quality of life and depressive symptoms in children, adolescents, and adults with Duchenne muscular dystrophy: a cross-sectional survey study. Neuropediatrics. 2013;44(5):257-64.

678. National Collaborating Centre for Mental H. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Depression in Children and Young People: Identification and Management in Primary, Community and Secondary Care. Leicester (UK): British Psychological Society. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.; 2005.

679. Herrera, E., Losada, Y., Rojas, L.A., Gooding, P. Prevalencia de la depresión infantil en Neiva (Colombia). Av Psicol Latinoam. 2009;27(1):154–64.

680. Segura S, Posada S, Ospina M, Ospina H. Estandarización del Inventario CDI en niños y adolescente entre 12 y 17 años de edad, del Municipio de Sabaneta del Departamento de Antioquia-Colombia. International Journal of Psychological Research. 2010;3(2):63-73.

681. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Galicia: Ministerio de Ciencia e Innovación de España, 2009.

682. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Universidad Javeriana. Guía de práctica clínica para la detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y trastorno depresivo recurrente en adultos. Atención integral de los adultos con diagnóstico de episodio depresivo o trastorno depresivo recurrente. Bogotá: El Ministerio, 2013.

683. Wu CH, Hsiao TY, Chen JC, Chang YC, Lee SY. Evaluation of swallowing safety with fiberoptic endoscope: comparison with videofluoroscopic technique. Laryngoscope. 1997;107(3):396-401.

684. Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, Ohmae Y, Kahrilas PJ. Normal swallowing physiology as viewed by videofluoroscopy and videoendoscopy. Folia Phoniatr Logop. 1998;50(6):311-9.

685. Madden C, Fenton J, Hughes J, Timon C. Comparison between videofluoroscopy and milk-swallow endoscopy in the assessment of swallowing function. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2000;25(6):504-6.

686. Tabaee A, Johnson PE, Gartner CJ, Kalwerisky K, Desloge RB, Stewart MG. Patient-controlled comparison of flexible endoscopic evaluation of swallowing with sensory testing (FEESST) and videofluoroscopy. Laryngoscope. 2006;116(5):821-5.

687. da Silva AP, Lubianca Neto JF, Santoro PP. Comparison between videofluoroscopy and endoscopic evaluation of swallowing for the diagnosis of dysphagia in children. Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;143(2):204-9.

688. Aviv JE. Prospective, randomized outcome study of endoscopy versus modified barium swallow in patients with dysphagia. Laryngoscope. 2000;110(4):563-74.

689. Schepp SK, Tirschwell DL, Miller RM, Longstreth WT, Jr. Swallowing screens after acute stroke: a systematic review. Stroke. 2012;43(3):869-71.

690. Bours GJ, Speyer R, Lemmens J, Limburg M, de Wit R. Bedside screening tests vs. videofluoroscopy or fibreoptic endoscopic evaluation of swallowing to detect dysphagia in patients with neurological disorders: systematic review. J Adv Nurs. 2009;65(3):477-93.

691. Pane M, Vasta I, Messina S, Sorleti D, Aloysius A, Sciarra F, et al. Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy. Eur J Paediatr Neurol. 2006;10(5-6):231-6.

692. Nozaki S, Umaki Y, Sugishita S, Tatara K, Adachi K, Shinno S. Videofluorographic assessment of swallowing function in patients with Duchenne muscular dystrophy. Rinsho Shinkeigaku. 2007;47(7):407-12.

693. Aloysius A, Born P, Kinali M, Davis T, Pane M, Mercuri E. Swallowing difficulties in Duchenne muscular dystrophy: indications for feeding assessment and outcome of videofluroscopic swallow studies. Eur J Paediatr Neurol. 2008;12(3):239-45.

694. Balatsouras DG, Korres S, Manta P, Panousopoulou A, Vassilopoulos D. Cochlear function in facioscapulohumeral muscular dystrophy. Otol Neurotol. 2007;28(1):7-10.

695. Tawil R, Van Der Maarel SM. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. Muscle Nerve. 2006;34(1):1-15.

696. Verhagen WI, Huygen PL, Padberg GW. The auditory, vestibular, and oculomotor system in facioscapulohumeral dystrophy. Acta Otolaryngol Suppl. 1995;520 Pt 1:140-2.

697. Brouwer OF, Padberg GW, Wijmenga C, Frants RR. Facioscapulohumeral muscular dystrophy in early childhood. Arch Neurol. 1994;51(4):387-94.

698. Lemmers RJ, O'Shea S, Padberg GW, Lunt PW, van der Maarel SM. Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: workshop 9th June 2010, LUMC, Leiden, The Netherlands. Neuromuscul Disord. 2012;22(5):463-70.

699. Trevisan CP, Pastorello E, Tomelleri G, Vercelli L, Bruno C, Scapolan S, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: hearing loss and other atypical features of patients with large 4q35 deletions. Eur J Neurol. 2008;15(12):1353-8.

700. Rogers MT, Zhao F, Harper PS, Stephens D. Absence of hearing impairment in adult onset facioscapulohumeral muscular dystrophy. Neuromuscul Disord. 2002;12(4):358-65

701. Helderman-van den Enden AT, Madan K, Breuning MH, van der Hout AH, Bakker E, de Die-Smulders CE, et al. An urgent need for a change in policy revealed by a study on prenatal testing for Duchenne muscular dystrophy. Eur J Hum Genet. 2013;21(1):21-6.1.

702. Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E, Ferlini A, Sejersen T, Mueller CR. Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. Neuromuscul Disord. 20. England2010. p. 422-7.

703. Eggers S, Pavanello RC, Passos-Bueno MR, Zatz M. Genetic counseling for childless women at risk for Duchenne muscular dystrophy. Am J Med Genet. 1999;86(5):447-53.

704. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC). Neurology. 2000;54(6):1218-21.

705. Prevost C, Veillette S, Perron M, Laberge C, Tremblay C, Auclair J, et al. Psychosocial impact of predictive testing for myotonic dystrophy type 1. Am J Med Genet A. 2004;126a(1):68-77.

706. Yanoov-Sharav M, Leshinsky-Silver E, Cohen S, Vinkler C, Michelson M, Lerman-Sagie T, et al. Genetic counseling and testing for FSHD (facioscapulohumeral muscular dystrophy) in the Israeli population. J Genet Couns. 2012;21(4):557-63.

IV. Implementación

- Objetivos
- Alcance
- Fases de Implementación
- Fase de Planeación y construcción del plan de implementación
- Fase de ejecución de actividades de implementación
- Fase de Seguimiento, monitorización y evaluación
- Referencias

En Colombia, la Ley1392 de 2010 (1) reconoce a las enfermedades huérfanas como un problema de especial interés en salud debido a su baja prevalencia en la población pero con un elevado costo de atención. Por ello establece un mecanismo de aseguramiento diferente al utilizado para las enfermedadesgenerales dentro delSistema General de Seguridad Social en Salud, procesos de atenciónespecializados y un componente de seguimiento administrativo, tendientes a garantizar la protección social por parte del Estado colombiano ala población que padece este tipo de enfermedades huérfanas y a sus cuidadores. En este grupo de enfermedades se incluyen los diferentes tipos de distrofias musculares (Código Cie 10: R63.8).

Esta Ley en su artículo 6º, define como un deber del Gobierno Nacional, establecer las directrices, criteriosy procedimientos de diagnóstico y tratamiento de los pacientes que padezcan enfermedadeshuérfanas identificadas como tal, a través de las guías de atención que publique el Ministerio de Salud y Protección Social, con la metodología aprobada, basadas en evidencias y con orientaciones para su implementación.

La guía de práctica clínica para varios tipos de Distrofias Musculares es entonces un aporte a la concreción de la política pública para garantizar el derecho a la salud de las personas que padecen esta enfermedad, el cual será una realidad cuando la atención a los pacientes se corresponda con las recomendaciones de la guía y se logren los objetivos de la misma en términos de mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

Con el proceso de implementación se pretende traducir las recomendaciones basadas en evidencia para asistir a profesionales de la salud en la atención; son propuestas operativas de expertos para atención de hechos concretos, posibles y orientadas a generar impacto positivo en la salud de las personas (2).

Según modelo PARIHS (*Promoting Action on Research Implementation in Health Servicies*), la naturaleza y el tipo de la evidencia, las cualidades del contexto en el que esta se introduce y la forma en que el proceso se facilita, son garantía de una implementación eficaz (3).

Se pretende que la implementación total de la Guía de Práctica Clínica para Distrofias Musculares (GPC-DM) se logre en tres años, teniendo en cuenta que sus contenidos no solo deben actualizarse periódicamente, de acuerdo con la dinámica de la evidencia científica de ese objeto de conocimiento, sino también que este grupo de patologías son consideradas raras y por lo tanto el desarrollo de evidencias no se genera con la misma velocidad ni en el mismo volumen que el de otras patologías más prevalentes; así mismo, se tuvo en cuenta que de acuerdo con la Ley 1392 de 2010, se requiere la organización de centros especializados para el diagnóstico, tratamiento y distribución de medicamentos.

En este capítulo se presentan entonces: la priorización de recomendaciones, la evaluación de barreras de implementación y facilitadores y las estrategias de soporte al proceso de implementación por parte del Grupo Desarrollador de la Guía (GDG).

Objetivos

Los objetivos de este componente de implementación en la GPC-DM son:

- Favorecer el cumplimiento de la normatividad existente sobre la atención de pacientes con enfermedades huérfanas, en especial la Distrofia Muscular.

- Facilitar la puesta en práctica de las recomendaciones incluidas en la GPC.
- Recomendar estrategias para que los profesionales de la salud, las EPS y la IPS conozcan y adopten esta GPC desarrollada a partir de la evidencia disponible.
- Estimular el diseño de estrategias educativas, de consulta y aprendizaje sobre las guías de práctica clínica, que aseguren la adecuada utilización e implementación de esta Guía.
- Contribuir al fortalecimiento del sistema de información en salud que facilite el desarrollo de un sistema de seguimiento, evaluación (clínica y de gestión) y control de la implementación de la GPC-DM, cuya operación garantice la identificación de los pacientes, su ubicación, las tendencias de la enfermedad, la eficiencia de la GPC-DM y la coherencia de la guía con las políticas institucionales y con el Sistema General de Seguridad Social en Salud.
- Recomendar al Ministerio de Salud y Protección Social, la incorporación de nuevas tecnologías en los Planes de Beneficios.

Alcance

La GPC-DM se desarrolló de tal manera que pueda ser utilizada por los diferentes actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud y por todas aquellas instancias responsables de la generación e incorporación de nuevas tecnologías en salud en los distintos entes territoriales.

Atendiendo las recomendaciones del Manual de Implementación del Ministerio de Salud y Protección Social, se propone desarrollar este proceso en tres fases.

1. Planeación y construcción del plan de implementación
2. Ejecución de actividades de implementación
3. Seguimiento, monitorización y evaluación

Fases de Implementación

1. Fase de Planeación y construcción del plan de implementación

El Grupo desarrollador de la GPC para DM establece que las acciones propuestas se desarrollan en los diferentes niveles de atención y por considerarse una enfermedad rara, el horizonte de implementación puede ser de tres años.

Las recomendaciones de la GPC-DM están dirigidas a médicos generales y especialistas en distintas áreas del conocimiento, tales como: neurología, pediatría, cardiología, medicina interna, neumología, reumatología, genética, fisiatría y ortopedia; a otros profesionales de la salud y las ciencias sociales, en especial, microbiólogos, bacteriólogos, trabajadores sociales, nutricionistas, psicólogos, enfermeras y terapeutas físicos, ocupacionales, del lenguaje y respiratorios. Así mismo, puede ser fuente de consulta para las personas responsables de tomar decisiones en las instituciones prestadoras de servicios de salud y las relacionadas con las tutelas en el sistema judicial colombiano.

La gran mayoría de las tecnologías propuestas en la GPC-DM est**án incluidas en el POS (Anexo 12**) y existe la voluntad política para que en el periodo de implementación se agreguen las faltantes, a partir de la aprobación, difusión y diseminación de esta GPC-DM, la cual fue desarrollada por un grupo interdisciplinario,

en el que participaron médicos especialistas en las áreas de neurología, fisiatría, genética, epidemiologia, médicos generales, profesionales en terapia física, nutricionistas, enfermera y economistas, con el propósito de recomendar acciones con una visión integral e interdisciplinaria de la salud y basadas en la mejor evidencia disponible.

A cada una de las recomendaciones desarrolladas en la guía se aplicaron los criterios de priorización propuestos por la herramienta 13 de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final, Marzo 2014 (4), y por consenso informal del GDG se seleccionaron las recomendaciones que aparecen en la siguiente tabla.

Tabla 25. Recomendaciones priorizadas por el Grupo Desarrollador de la Guía de Práctica Clínica para Distrofias Musculares

Recomendaciones Priorizadas	
Diagnóstico	
9. Pruebas de western blot, inmunohistoquímica vs pruebas moleculares en Duchenne	Se recomienda la confirmación del diagnóstico por medio de las pruebas western blot, en pacientes con sospecha clínica por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) o por electrodiagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker, siempre y cuando exista personal entrenado en instituciones certificadas. En caso de no tener la posibilidad de hacer la prueba anterior se recomienda la confirmación del diagnóstico por medio de las pruebas de inmunohistoquímica en pacientes con sospecha clínica, por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) o por electrodiagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker, siempre y cuando exista personal entrenado en instituciones calificadas.
	En caso de no tener la posibilidad de hacer las pruebas anteriores se sugiere la utilización de la Prueba de Amplificación dependiente de Ligación Múltiple (MLPA) para detectar deleciones y duplicaciones, si estas son negativas se harán las pruebas de secuenciación del gen.
Tratamiento farmacológico	
23. Tratamiento de osteoporosis	Se sugiere optimizar la ingesta de calcio en la dieta desde 750 mg/día hasta 1.200 mg/día a 1.500 mg/día, vitamina D desde 400UI hasta 1.000UI/día en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntoma de debilidad en tratamiento con esteroide sin déficit de vitamina D ni de calcio. Si esto no se logra se debe garantizar con suplementos; si hay déficit de vitamina D reponerlo con 0.8mcg/kg/día, hasta 2.000UI y adicionar calcio hasta 1.500mg/día para reducir la frecuencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales, estando atento a los efectos gastrointestinales y controlando la ingesta de sodio.
Tratamiento con dispositivos	
29. Uso nocturno de dispositivos de presión positiva	Se sugiere el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria con síntomas de hipoventilación diurna (Volumen Espiratorio Forzado 1 <40%predicho, Capacidad Vital Forzada <1.250ml) o hipercapnia (CO_2 >45mmHg) o hipoxemia (O_2<92%); y se sugiere el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con hipercapnia o con síndrome de apnea hipopnea del sueño, para reducir la mortalidad y mejorar la hipoxemia y la hipercapnia.
31. Dispositivos de ventilación en pacientes con distrofia miotónica	Se sugiere el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño para reducir la mortalidad, mejorar la disnea y la calidad de vida.

Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas	
34. OTP y ORTP versus tratamiento expectante	Se sugiere el uso de ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) en niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha, con el fin de prolongar el tiempo de bipedestación, la marcha asistida y reducir la gravedad de la escoliosis. No hay evidencia sobre el efecto de las ORTP en la calidad de vida de estos pacientes.
35. Silla de ruedas	Se recomienda el uso de silla de ruedas manual en pacientes con distrofia muscular siempre y cuando tengan postura adecuada en sedente y la fuerza necesaria en miembros superiores para propulsarla; con el fin de mantener la independencia en la ejecución de las actividades de la vida diaria.
	Se recomienda el uso de silla de ruedas con motor en pacientes con distrofia muscular en el momento que no puedan impulsar la silla de ruedas manual y tengan un control postural deficiente, con el fin lograr semi-dependencia en la ejecución de las actividades de la vida diaria.
	Se recomienda en pacientes con distrofia muscular examinar previamente la factibilidad de la prescripción de la silla de ruedas de acuerdo al transporte y las condiciones de la vivienda. Evaluar la funcionalidad, determinar las necesidades de cada paciente y realizar seguimiento periódico a la prescripción de la silla de ruedas.
Complicaciones	
49. Videofaringolaringoscopia vs videofluoroscopia deglutoria	Se recomienda la videofaringolaringoscopia o la videofluoroscopia deglutoria en pacientes con distrofia muscular y síntomas sugestivos de disfagia. Ambas son superiores a la evaluación clínica para la determinación de la alteración de las diferentes fases de la deglución y de la broncoaspiración.
Asesoría Genética	
51. Pruebas genéticas de extensión en familiares asintomáticos	Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario, en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia de Duchenne-Becker. Se recomienda la realización de las pruebas de Amplificación de Ligación Múltiple (MLPA en los siguientes casos: La madre y hermanas del paciente que planean tener un embarazo)
	Se recomienda en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia miotónica aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario. Se recomienda la realización de las pruebas de detección de la repetición CTG en los siguientes casos: - Padre y madre del paciente que planeen tener más hijos - Hermanos y hermanas del paciente que planeen tener un embarazo
	Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia fascioescapulohumeral. Se recomienda la realización de las pruebas de longitud del área D4Z4 en los siguientes casos: - Padre y madre del paciente que planeen tener más hijos - Personas asintomáticas con historia familiar (padres o tíos o hermanos) de la enfermedad que planean un embarazo
	Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia de cinturas. La definición de las pruebas confirmatorias y a quien hacerlas se harán de acuerdo con el caso índice.

(a) Tomado de: Fundación Santa Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud. Grupo de Actualización de la Guía Metodológica. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final, Marzo 2014. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Guia_Metodologica_Actualizacion_Elaboracio%CC%81n_2014.pdf

Actores que participan en la implementación de la GPC-DM:

- Ministerio de Salud y Protección Social, rector del sistema en los distintos entes territoriales

- Instituto de evaluación de tecnologías en salud (IETS)
- Colciencias
- Instituciones de educación superior (IES)
- Empresas administradoras de planes de beneficios (EPS)
- Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS)
- Superintendencia Nacional de Salud
- Sociedades científicas
- Profesionales de salud
- Asociaciones de usuarios
- Sistema judicial (jueces responsables del fallo de tutelas)
- El plan de implementación en el nivel nacional debe formularse en el ente rector del sistema de seguridad social del país, es decir el Ministerio de Salud y Protección Social, quien define las directrices para la conformación del equipo nacional para la implementación de GPC.

Para la implementación de las recomendaciones de la GPC deben conformarse equipos en los niveles nacional, regional y local que cumplan con las siguientes funciones:

- Identificar la prevalencia de Distrofias Musculares del país por municipios y proponer regiones prioritarias para la conformación de redes de servicios que faciliten la implementación de la guía.
- Formular, ejecutar, hacer seguimiento y evaluación al plan de implementación en cada uno de los entes territoriales priorizados (distritos, departamentos y municipios) para iniciar su desarrollo de acuerdo con la distribución de la enfermedad y el acceso a los servicios.
- Diseñar propuestas de reglamentación de las Leyes 1392 de 2010, 1438 de 2011 y Decreto 1954 de 2012, orientadas a definir la ubicación de los centros especializados que conformarán una red de centros de referencia y contrarreferencia para la atención de los pacientes, incluyendo redes de servicios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento a pacientes.
- Tramitar ante el Ministerio de Salud y el IETS, la inclusión en el POS de nuevas tecnologías para el diagnóstico y atención a los pacientes con Distrofias musculares.
- Desarrollar actividades de diseminación, difusión y capacitación en diferentes municipios del país, con la participación de los distintos actores de sistema de seguridad social en salud y del sistema judicial.
- Fortalecer los procesos de diseminación en su área de influencia, para lo cual utilizarán medios masivos de comunicación que lleguen especialmente a médicos generales, jueces, familias y asociaciones de pacientes con distrofias.
- Desarrollar actividades de difusión, diseminación y capacitación en la GPC-DM con la participación del IETS, universidades, asociaciones científicas, asociaciones de IES con programas del área de la salud, asociaciones de pacientes, empresas administradoras de planes de beneficios (EPS), instituciones prestadoras de servicios de salud y responsables de fallar tutelas en el sistema judicial.

Tabla 26. Criterios de priorización de las recomendaciones del Grupo Desarrollador de la Guía de Práctica Clínica para Distrofias Musculares

Recomendación			Factibilidad: Inclusión en POS, tecnología disponible en el país, costo/efecti-vidad	Dimensión de Priorización												
				Impacto potencial			Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación								Priorizada	Total
			Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servi-cios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Otras consideraciones: Urgencia de la Implementación.		
Diagnóstico																
1. Signos y síntomas vs in-munohisto-quí-mica, pruebas moleculares en DM Duchenne	Se recomienda considerar la edad de inicio, indagar por síntomas de debilidad en miembros inferio-res y alteraciones motoras, así como explorar la pre-sencia del signo de Gowers y la pseudohipertrofia de gastrocnemios para guiar el diagnóstico clínico de DMD.	Dx clínico incluido en POS, artículos 98 y 113 de Resolu-ción 5521 de 2013. Si el Dx lo hace un especialista debe ser remitido por médico general, excepto si es pe-diatra para meno-res de 18 años.	2	1	2	0	2	2	1	1	2	2	2	17.0
2. Signos y síntomas vs in-munohisto-quí-mica, pruebas moleculares en DM Becker	Se recomienda considerar la edad de inicio de los síntomas, indagar por la presencia de mialgias, ca-lambres, debilidad en miembros inferiores y alte-raciones motoras, así como explorar la presencia de signo de Gowers y pseudohipertrofia de gastrocnemios para guiar el diag-nóstico clínico de distrofia muscular de Becker.	Dx clínico incluido en POS, artículos 98 y 113 de Resolu-ción 5521 de 2013. Si el Dx lo hace un especialista debe ser remitido por médico general, excepto si es pe-diatra para meno-res de 18 años.	2	1	2	0	2	2	1	1	2	2	2	17.0

3. Signos y síntomas vs inmunohisto-química, pruebas moleculares en miotónica T1	Se recomienda para guiar el diagnóstico clínico de distrofia miotónica tipo 1 considerar la edad de inicio de los síntomas, indagar por miotonía, debilidad y atrofia de músculos faciales y masticatorios, debilidad de predominio en miembros superiores; disfagia y cataratas.	Dx clínico incluido en POS, artículos 98 y 113 de Resolución 5521 de 2013. Si el Dx lo hace un especialista debe ser remitido por médico general, excepto si es pediatra para menores de 18 años.	2	1	2	0	2	2	1	1	2	2	2	17.0
4. Signos y síntomas vs inmunohisto-química, pruebas moleculares en miotónica T2	Se recomienda para guiar el diagnóstico clínico de distrofia miotónica tipo 2 considerar la edad de inicio de los síntomas, indagar por miotonía, debilidad y atrofia de músculos faciales y masticatorios, debilidad de predominio en miembros superiores; disfagia y cataratas.	Dx clínico incluido en POS, artículos 98 y 113 de Resolución 5521 de 2013. Si el Dx lo hace un especialista debe ser remitido por médico general, excepto si es pediatra para menores de 18 años.	2	1	2	0	2	2	1	1	2	2	2	17.0
5. Signos y síntomas vs inmunohisto-química, pruebas moleculares en facioescapulohumeral	Se recomienda considerar la edad de inicio de los síntomas de debilidad facial y en la cintura escapular, así como explorar la presencia de los signos de Beevor, Poly-hill y la escapula alada para guiar el diagnóstico clínico de distrofia facioescapulohumeral.	Dx clínico incluido en POS, artículos 98 y 113 de Resolución 5521 de 2013. Si el Dx lo hace un especialista debe ser remitido por médico general, excepto si es pediatra para menores de 18 años.	2	1	2	0	2	2	1	1	2	2	2	17.0

6. Signos y síntomas vs inmunohisto-química, pruebas moleculares en distrofias de cinturas	Se recomienda explorar la presencia de escápula alada y debilidad proximal simultánea de miembros superiores e inferiores para guiar el diagnóstico clínico de distrofia de cinturas. Se recomienda descartar otras distrofias más prevalentes con presentación clínica similar (Duchenne, Becker) para guiar el diagnóstico clínico de distrofia de cinturas.	Dx clínico incluido en POS, artículos 98 y 113 de Resolución 5521 de 2013. Si el Dx lo hace un especialista debe ser remitido por médico general, excepto si es pediatra para menores de 18 años.	2	1	2	0	2	2	1	1	2	2	2	17.0
7. Creatina quinasa vs inmunohisto-química con seguimiento clínico	Se recomienda el uso de la medición sérica de creatina quinasa como parte del enfoque diagnóstico inicial en pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia muscular.	Creatina quinasa incluida en POS, Resolución 5261 de 1994, articulo 106, para laboratorios de II nivel de complejidad.	1	1	1	0	2	2	2	1	1	2	2	15.0
8. Electromiografía de diagnóstico	Se recomienda la electromiografía para el diagnóstico de enfermedad primaria de la fibra muscular en pacientes con debilidad muscular, con valores séricos de creatina quinasa altos y sin historia familiar de distrofia muscular.	Electromiografía incluida en POS, Resolución 5261 de 1994, artículo 84, procedimiento 29101.	1	1	1	0	2	2	2	1	1	2	2	15.0

9. Pruebas de western blot, inmuno-histo-química vs pruebas moleculares en Duchenne	Se recomienda la confirmación del diagnóstico por medio de las pruebas western blot, en pacientes con sospecha clínica por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) o por electrodiagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker, siempre y cuando exista personal entrenado en instituciones certificadas. En caso de no tener la posibilidad de hacer la prueba anterior se recomienda la confirmación del diagnóstico por medio de las pruebas de inmunohistoquími-ca en pacientes con sospecha clínica, por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) o por electrodiagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker, siempre y cuando exista personal entrenado en instituciones calificadas.	western blot es NO POS para Dx de DM, pero si como prueba confirmatoria de SIDA (Resolución 5261 de 1994, procedimiento 19884 y para Dx de cisticerco (Resolución 5521 de 2013, código 906107, procedimiento 532). Es factible disponer de la prueba en laboratorios de segundo nivel de complejidad. Inmunohistoquími-ca incluida en POS, Resolución 5261de 1994, procedimiento 19249 para laboratorios de nivel III de complejidad. Creatina quinasa incluida en POS, Resolución 5261 de 1994, articulo 106, para laboratorios de II nivel de complejidad. Electrodx incluido en POS, procedimiento 2220, código 93.0.8, Resolución 5521 de 2013, Anexo 2	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10.0
	En caso de no tener la posibilidad de hacer las pruebas anteriores se sugiere la utilización de la Prueba de Amplificación dependiente de Ligación Múltiple (MLPA) para detectar deleciones y duplicaciones, si estas son negativas se harán las pruebas de secuenciación del gen.	En POS aparece Dx molecular de enfermedades, de manera general e inespecífica. Resolución 5521 de 2013, Anexo 2 Procedimiento 804, Código 908412	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	10.0

10. Diagnóstico de laboratorio de distrofia miotónica tipo 1	Se recomienda el uso de PCR* y de TP-PCR** en pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia miotónica tipo 1. Si los resultados continúan siendo dudosos se recomienda pasar al Southern Blot.	PCR en POS, Resolución 5521de 2013, procedimiento 902040: PCR cuantitativa de alta precisión y semicuantitativa. TP-PCR y Southern Blot NO incluida en POS	1	1	1	0	2	2	2	1	2	2	2	16.0
11. Diagnóstico de laboratorio de distrofia fascioescapulohumeral	Se recomienda el análisis de repeticiones del fragmento D4Z4 mediante Southern Blot para evaluación diagnóstica en personas con cuadro clínico compatible con distrofia muscular facioescapulohumeral, siempre y cuando se descarten las distrofias más prevalentes.	Southern Blot. Prueba NO incluida en POS	2	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	12.0
12. Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas	Se recomienda el análisis por western blot en músculo para calpaína 3, disferlina y sarcoglicanos para guiar el diagnóstico molecular en personas con cuadro clínico compatible con distrofia muscular de cinturas. El western blot para calpaína tiene una sensibilidad entre el 23 y 51% y una especificidad entre el 88.9 y el 100% cuando las 3 bandas están ausentes. No se sugiere la realización del western blot para la lamina A/C y en caso de sospecha de laminopatía puede ser preferible la realización de un estudio molecular directamente.	western blot para calpaína 3, disferlina y sarcoglicanos es NO POS. western blot en POS sólo como prueba confirmatoria de SIDA(Resolución 5261 de 1994, procedimiento 19884 y para Dx de cisticerco (Resolución 5521 de 2013, código 906107 , procedimiento 532)	2	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2	12.0

13. Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas tipo 2B	No se recomienda el uso del western blot en monocitos para el diagnóstico de disferlinofopatía o distrofia de cinturas tipo 2B en pacientes con sospecha de distrofia de cinturas como prueba inicial. El western blot en sangre puede ser una opción cuando el fenotipo es altamente sugestivo de una disferlinopatía y no hay suficiente tejido muscular para el estudio de inmunohistoquími-ca o western blot en músculo.	western blot en POS sólo como prueba confirmatoria de SIDA(Resolución 5261 de 1994, procedimiento 19884 y para Dx de cisticerco (Resolución 5521 de 2013, código 906107 , procedimiento 532)	2	1	1	0	1	1	1	2	2	2	2	15.0
14. Diagnóstico por inmunohisto-química de distrofia de cinturas	Se recomienda el análisis por inmunohistoquími-ca para distrofias por deficiencia de sarcoglicanos, disferlina, y cavedolina 3, en pacientes con distrofia de cinturas en quienes se haya descartado una distrofinopatía. Se recomienda el análisis por inmunohistoquími-ca para distroglicanos y laminina alfa 2 en pacientes con sospecha de distrofia de cinturas y epilepsia y cambios en la sustancia blanca cerebral. Se recomienda análisis por inmunohistoquími-ca para miotilina en distrofia de cinturas y con biopsia muscular compatible.	Inmunohistoquími-ca incluida en POS, Resolución 5261de 1994, procedimiento 19249 para laboratorios de nivel III de complejidad.	2	1	1	0	2	2	2	2	2	2	2	18.0

14. Diagnóstico por inmuno-histo-química de distrofia de cinturas	No se recomienda el análisis por inmunohistoquí-mi-ca para distro-fia por Lamina A/C en pacientes con distrofia de cinturas. Se su-giere un estudio molecular.	Estudio molecular (En POS aparece Dx molecular de enfermedades, de manera general e inespecífica. Resolución 5521 de 2013)	2	1	1	0	2	2	2	2	2	2	2	18.0

Recomendación		**Factibili-dad: Inclusión en POS, tecnología disponible en el país, costo/ efec-tividad**	**Dimensión de Priorización**											
			Impacto potencial			**Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación**							**Priorizada**	**Total**
		Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la varia-bilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la aten-ción estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Otras consideraciones: Urgencia de la Implementación.		
Tratamiento farmacológico														
15.Tratamien-to con este-roides	Se recomienda el tratamiento con es-teroides 0.75 mg/kg/ día de prednisona o deflazacort 0.9 mg/ kg/día en pacientes con distrofia mus-cular de Duchenne para reducir la mor-talidad, prolongar la capacidad de cami-nar de forma inde-pendiente y reducir la progresión de la escoliosis.	Esteroides: Prednisona en POS, código H02AB0701, me-dicamento 531, Resolución 5521 de 2013, Anexo Deflazacort NO incluido en POS.	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	16.0

15.Tratamiento con esteroides	Se sugiere analizar con pacientes y padres el continuar el tratamiento con esteroides después de perder la marcha independiente, pues puede tener utilidad que justifique su uso para preservar la fuerza en miembros superiores, reducir la progresión de la escoliosis y retardar las alteraciones respiratorias y cardíacas. Se sugiere vigilancia médica de los efectos adversos del uso a largo plazo, la cual incluye revisión periódica por oftalmología.	Vigilancia médica de los efectos adversos se considera parte de la consulta médica incluida en el POS	1	1	1	1	2	2	2	1	2	1	2	16.0
	No se recomienda el tratamiento con esteroides en pacientes con distrofia muscular de Duchenne sin debilidad para reducir la mortalidad, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente; reducir la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; ni para mejorar la calidad de vida.		1	1	1	1	2	2	2	1	2	1	2	16.0
16. Tratamiento con esteroides en pacientes con Duchenne asintomáticos.	Se sugiere el inicio de tratamiento con esteroides en pacientes con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne de forma individualizada, según las capacidades funcionales, edad (no antes de dos años de edad), factores preexistentes, cuando se detengan los logros, o de habilidades, aumento en las caídas. El inicio de esteroides debe ser temprano una vez se presenten las perdidas motoras, debe ser valorado con los padres y cuidadores.	Esteroides: Prednisona en POS, código H02AB0701, medicamento 531, Resolución 5521 de 2013, Anexo Deflazacort NO incluido en POS.	1	1	1	1	2	2	2	1	2	1	2	16.0

17. Tratamiento con esteroides intermitente vs continuo	Se sugiere el tratamiento intermitente con esteroides si se presentan eventos adversos como aumento de peso más del 10% del basal en tres meses, elevación de la glucosa sanguínea, aumento de la presión arterial, fracturas u otro evento intolerable para el paciente.	Esteroides: Prednisona en POS, código H02AB0701, medicamento 531, Resolución 5521 de 2013, Anexo Deflazacort NO incluido en POS.	1	1	1	1	2	2	2	1	2	1	2	16.0
18. Tratamiento con ataluren	No se recomienda el tratamiento con ataluren en pacientes con distrofia muscular de Duchenne para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente, reducir la disnea y la fatiga.	Ataluren, no se recomienda, es medicamento NO POS	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	2	15.0
19. Tratamiento con creatina	No se sugiere el uso de creatina en dosis 5 gr, 3 gr o 0.1 mg/kg/día en pacientes con distrofia muscular de Duchenne, para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente, ni para reducir la disnea y la fatiga.	Creatina no se recomienda, es medicamento NO POS	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	2	15.0
20. Tratamiento con modafinilo distrofia miotónica	No se sugiere el uso del modafinilo en pacientes con distrofia miotónica para disminuir la somnolencia diurna o mejorar la calidad de vida.	Modafinilo, no se recomienda, es medicamento NO POS	1	1	1	1	1	2	2	1	2	1	2	15.0

Recomendación			Factibili-dad: Inclusión en POS, tecnología disponible en el país, costo/ efectividad	Dimensión de Priorización											
				Impacto potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							
				Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Otras consideraciones: Urgencia de la Implementación.	Priorizada	Total
Dieta y suplementos																
21. Dieta alta en proteínas	Se sugiere mantener un consumo proteico apropiado según las condiciones clínicas particulares de los pacientes con distrofia muscular.	Dieta no incluida en POS, excepto en caso de hospitalización	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	18.0
22. Uso de suplementos alimenticios	No se recomienda suplementar selenio ni vitamina E en pacientes con distrofia muscular para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente; reducir la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años.	Medicamentos no recomendados. Selenio, medicamento NO POS. Vitamina E incluida en POS, Resolución 5521 de 2013, código 903708	2	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	17.0

23. Tratamiento de osteoporosis	Se sugiere optimizar la ingesta de calcio en la dieta desde 750 mg/día hasta 1.200 mg/día a 1.500 mg/día, vitamina D desde 400UI hasta 1.000UI/día en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntoma de debilidad en tratamiento con esteroide sin déficit de vitamina D ni de calcio. Si esto no se logra se debe garantizar con suplementos; si hay déficit de vitamina D reponerlo con 0.8mcg/kg/día, hasta 2.000UI y adicionar calcio hasta 1.500mg/día para reducir la frecuencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales, estando atento a los efectos gastrointestinales y controlando la ingesta de sodio.	Vitamina D y Calcio ambas en POS, pero Vitamina D solo combinada con Calcio. Resolución 5521 de 2013, código A12AA2001. Carbonato de calcio, incluido en POS código A12AA0401, Resolución 5521 de 2013	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	12.0
	No se sugiere usar bifosfonatos en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntoma de debilidad en tratamiento con esteroides para reducir la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales y no vertebrales.	No se recomienda uso de bifosfonatos	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	18.0
24. Tratamiento con células madre	No se recomienda el tratamiento con células madre en pacientes con distrofia muscular de Duchenne para reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, prolongar la capacidad de caminar de forma independiente y no aumentar la frecuencia de infección local y sepsis a un año.	No se recomienda tratamiento con células madre	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	18.0

Recomendación			Factibilidad: Inclusión en POS, tecnología disponible en el país, costo/efectividad	Dimensión de Priorización												
				Impacto potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							Priorizada	Total
			Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Otras consideraciones: Urgencia de la Implementación.		
Indicaciones de tratamiento Quirúrgico																
25. Cirugía, ortésis y tratamiento expectante para la escoliosis en Duchenne	Se sugiere la realización de cirugía de fusión espinal en pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20° para mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida.	Cirugía de fusión espinal incluida en POS, código 81.0.1 Resolución 5521 de 2014	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	18.0
	No se recomienda la utilización de ortésis espinales en pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20° para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas, ni para mejorar la calidad de vida.	No se recomienda ortésis espinales	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	18.0

26. ATA, OTP y tratamiento expectante para pie en equino en Duchenne	Se sugiere la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles en niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y deformidad de pie en equino para preservar la capacidad de caminar de forma independiente sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a un año.	En POS Aparece como: Otro cambio de longitud en músculo o tendón, código 83.8.5 Resolución 5521 de 2013	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	17.0
27. Fijación escapular	Se sugiere la realización de cirugía de fijación escapular en pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral que tengan escápula alada y no logren una abducción activa >90° pero que logren una flexión de al menos 100° o más cuando se fija la escápula manualmente al tórax (maniobra de Horwitz).	Cirugía de fijación escapular incluida en POS, código 78.5.1, Resolución 5521 de 2013	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	18.0
28.Cirugías de alargamiento tendinoso vs tratamiento expectante	Se sugiere la realización de cirugías de alargamiento tendinoso en pacientes con distrofia muscular y contracturas musculares, para mejorar los arcos de movimiento y prevenir las complicaciones asociadas a las contracturas. No hay evidencia sobre el efecto de la cirugía sobre la calidad de vida ni mejoría del dolor de estos pacientes.	En POS aparece como: Otro cambio de longitud en músculo o tendón, código 83.8.5 Resolución 5521 de 2013	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	18.0

Recomendación		Factibilidad: Inclusión en POS, tecnología disponible en el país, costo/efectividad	Dimensión de Priorización											
			Impacto potencial			Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							Priorizada	Total
			Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Otras consideraciones: Urgencia de la Implementación.		
Tratamiento con dispositivos															
29. Uso nocturno de dispositivos de presión positiva	Se sugiere el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria con síntomas de hipoventilación diurna (Volumen Espiratorio Forzado 1 <40%predicho, Capacidad Vital Forzada <1.250ml) o hipercapnia (CO_2 >45mmHg) o hipoxemia (O_2<92%); y se sugiere el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con hipercapnia o con síndrome de apnea hipopnea del sueño, para reducir la mortalidad y mejorar la hipoxemia y la hipercapnia.	Dispositivos médicos aparecen en POS (Res 5521 art 58) como un insumo que deben garantizar las EPS para realización de tecnologías incluidas en POS. No es especifico y supone la voluntad de EPS	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	12.0
30. Marcapaso diafragmático	No se recomienda la implantación de un marcapaso diafragmático en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria para reducir la mortalidad, mejorar la disnea y la calidad de vida. No se encontraron estudios del marcapaso diafragmático en distrofia muscular.	No se recomienda marcapaso diafragmático	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	18.0

31. Dispositivos de ventilación en pacientes con distrofia miotónica	Se sugiere el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño para reducir la mortalidad, mejorar la disnea y la calidad de vida.	Dispositivos médicos aparecen en POS (Resolución 5521 de 2013, artículo 58) como un insumo que deben garantizar las EPS para realización de tecnologías incluidas en POS. No es especifico y supone la voluntad de EPS	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	12.0
32. Terapia respiratoria en distrofia muscular de Duchenne	Se sugiere utilizar un protocolo de asistencia de la tos, según el estado pulmonar funcional de cada caso, basado en la medición de pico flujo de tos y/o la presión espiratoria máxima y los síntomas respiratorios para disminuir las hospitalizaciones y complicaciones en pacientes con distrofia muscular de Duchenne o Becker.	Terapia respiratoria incluida en POS, Resolución 5521 de 2013, código 93.9.4	1	1	1	1	2	2	1	1	2	2	2	16.0
	Se sugiere la implementación de terapia de reclutamiento de volumen pulmonar, desde el inicio del descenso de la capacidad vital forzada por debajo del 50% de lo predicho en pacientes con distrofia muscular de Duchenne o Becker.	Terapia respiratoria incluida en POS, Resolución 5521 de 2013, código 93.9.5	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1	17.0
33. Ejercicio Terapéutico	Se recomienda la realización de ejercicios de fortalecimiento submáximos y aeróbicos dentro de límites confortables en los pacientes con distrofias musculares para preservar la independencia funcional.	Terapia física y ejercicio asistido incluido en POS, Resolución 5521 de 2013, códigos 93.1.0 y 93.1.1	1	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	17.0
	No se recomienda la realización de ejercicios de alta resistencia, ni los excéntricos en los pacientes con distrofias musculares.	Terapia física y ejercicio asistido incluido en POS, Resolución 5521 de 2013, códigos 93.1.0 y 93.1.1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	19.0
	Se recomienda evitar la inmovilidad prolongada en todos los pacientes con distrofias musculares para preservar la independencia funcional.	Terapia física y ejercicio asistido incluido en POS, Resolución 5521 de 2013, códigos 93.1.0 y 93.1.1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	18.0

Recomendación			Factibilidad: Inclusión en POS, tecnología disponible en el país, costo/efectividad	Dimensión de Priorización												
				Impacto potencial				Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							Priorizada	Total
				Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Otras consideraciones: Urgencia de la Implementación.		
Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas																
34. OTP y ORTP versus tratamiento expectante	Se sugiere el uso de ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) en niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha, con el fin de prolongar el tiempo de bipedestación, la marcha asistida y reducir la gravedad de la escoliosis. No hay evidencia sobre el efecto de las ORTP en la calidad de vida de estos pacientes.	En POS, Resolución 5521 de 2013, artículo 62	1	1	1	1		1	2	2	1	1	1	1	13,0
35. Silla de ruedas	Se recomienda el uso de silla de ruedas manual en pacientes con distrofia muscular siempre y cuando tengan postura adecuada en sedente y la fuerza necesaria en miembros superiores para propulsarla; con el fin de mantener la independencia en la ejecución de las actividades de la vida diaria.	NO POS (el Ministerio de Salud debe definir las características de las sillas que incluirá en el POS)	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	13,0

	Se recomienda el uso de silla de ruedas con motor en pacientes con distrofia muscular en el momento que no puedan impulsar la silla de ruedas manual y tengan un control postural deficiente, con el fin lograr semi-dependencia en la ejecución de las actividades de la vida diaria.	NO POS (el Ministerio de Salud debe definir las características de las sillas que incluirá en el POS)	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	13,0
	Se recomienda en pacientes con distrofia muscular examinar previamente la factibilidad de la prescripción de la silla de ruedas de acuerdo al transporte y las condiciones de la vivienda. Evaluar la funcionalidad, determinar las necesidades de cada paciente y realizar seguimiento periódico a la prescripción de la silla de ruedas.	NO POS (el Ministerio de Salud debe definir las características de las sillas que incluirá en el POS)	1	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	13,0

Recomendación		Factibilidad: Inclusión en POS, tecnología disponible en el país, costo/efectividad	Dimensión de Priorización											
			Impacto potencial			Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							Priorizada	Total
			Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Otras consideraciones: Urgencia de la Implementación.		
Intervención Psicosocial															
36. Estrategias de terapia familia e Intervención psicológica	Se recomienda una intervención psicológica en los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores para prevenir la depresión, mejorar la salud mental y los síntomas relacionados con la enfermedad.	En POS se incluye psicoterapia individual o grupal para población general, Resolución 5521 de 2013, artículo 65	1	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	17.0
	Se recomiendan estrategias de terapia familiar en los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores para la buena adaptación del niño, el ajuste psicosocial y la función familiar.	En POS se incluye psicoterapia individual o grupal para población general, Resolución 5521 de 2013, artículo 65	1	1	1	1	2	2	2	1	2	2	2	17.0

37. Estrategias lúdicas y recreativas versus fisioterapia	No se sugieren las estrategias lúdicas o recreativas en los pacientes con distrofia muscular para mejorar la capacidad de caminar en forma independiente y la calidad de vida.	No se recomiendan estrategias lúdicas o recreativas.	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	18.0
38. Escalas de seguimiento	Se sugiere utilizar la escala Muscular Dystrophy Functional Rating Scale (MDFRS) para la evaluación clínica y de seguimiento en las distrofias musculares de Duchenne, Becker, fascioescapulohumeral y de cinturas. Se sugiere la escala Muscular Dystrophy Spine Questionnaire (MDSQ) en pacientes con distrofia muscular de Duchenne que van a ser sometidos a cirugía de columna. Se sugiere utilizar la escala Egen Klassifikation (EK) para evaluar la función respiratoria en distrofia muscular de Duchenne. Se sugiere la Functional disability scale for DM1 patients para pacientes con distrofia miotónica tipo1. Se sugiere la escala Pediatric Neuro-QOL para evaluar la calidad de vida en niños con Distrofia Muscular.	Se pueden usar si están autorizados por autores y validados en Colombia. No es competencia del POS pero puede ser tramitada por el Ministerio de Salud y Protección Social	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	14.0

Recomendación			Factibilidad: Inclusión en POS, tecnología disponible en el país, costo/efectividad	Dimensión de Priorización												
				Impacto potencial			Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							Priorizada	Total
			Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Otras consideraciones: Urgencia de la Implementación.		
Complicaciones																
39. Cuándo está indicada la realización de una evaluación por cardiología	Se recomienda la evaluación por cardiología pediátrica para todos los pacientes con distrofia muscular de Duchenne al momento del diagnóstico, independientemente de su estado clínico.	En POS, atención a menores con discapacidad. Resolución 5521 de 2013, artículo 86	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	14.0	
40.Electrocardiograma en distrofia muscular Duchenne-Becker	Se recomienda realizar electrocardiograma en pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker para evaluar posible afectación cardiaca cuando se realice el diagnóstico de la enfermedad.	Incluido en POS, Resolución 5521, Anexo 2. código 89.5.1	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	14.0	
41. EKG o gammagrafía de perfusión miocárdica vs RNM	Se sugiere realizar resonancia nuclear magnética en pacientes distrofia muscular Duchenne-Becker para hacer diagnóstico de cardiomiopatía dilatada cuando se tenga sospecha diagnóstica.	Incluida en POS Resolución 5521 de 2014 código 88.3.3	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	14.0	

42. Gammagrafía ventilación perfusión o gases arteriales vs espirometría	Se recomienda la realización de la espirometría como prueba diagnóstica en pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar.	Incluida en POS como determinación de capacidad vital, código 89.3.7 o como otras mediciones respiratorias no quirúrgicas código 89.3.8, Resolución 5521 de 2013	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	14.0
43. Cuándo está indicada la realización de una polisomnografía con oximetría	Se sugiere la realización anual de una polisomnografía completa con oximetría y capnografía o una polisomnografía completa con oximetría y gases arteriales con medición del CO_2 al despertar en los siguientes casos: pacientes con distrofia muscular Duchenne/Becker, de cinturas o miotónica con síntomas de apnea del sueño o de hipercapnia, falla respiratoria, Volumen Espiratorio Forzado1 <40% predicho, Capacidad Vital Forzada <50% predicho, Capacidad Vital Forzada <1.25L y cuando el paciente pierde la marcha independiente para determinar la necesidad de la ventilación no invasiva.	En POS incluido Polisomnograma, código 89.1.7 y otras pruebas funcionales de trastorno del sueño, código 89.1.8 Resolución 5521 de 2013	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	14.0
44. Polisomnografía completa vs ambulatoria	No se sugiere la polisomnografía ambulatoria en pacientes con distrofia muscular Duchenne/Becker o distrofia de cinturas y sospecha de síndrome de apnea e hipopnea de sueño para diagnosticar apnea de sueño en lugar de la poligrafía ambulatoria.	En POS incluido Polisomnograma, código 89.1.7 y otras pruebas funcionales de trastorno del sueño, código 89.1.8 Resolución 5521 de 2013	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	19.0

45. Prueba para diagnosticar escoliosis en distrofia muscular Duchenne-Becker	Se recomienda el seguimiento clínico y radiológico para diagnóstico de escoliosis en pacientes con distrofia muscular Duchenne entre los 10 a 14 años de edad, o cuando se pierda la capacidad de caminar y se requiera silla de ruedas, o cuando se observe deformidad de la columna o asimetría de la espalda en el examen físico.	Incluido en POS seguimiento clínico y radiológico, resolución 5521 de 2014	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	14.0
	Se recomienda seguimiento clínico y radiológico para el diagnóstico de escoliosis en pacientes con distrofia muscular de Becker cuando se pierda la capacidad de caminar y se requiera silla de ruedas, o cuando se observe deformidad de la columna o asimetría de la espalda en el examen físico.	Incluido en POS seguimiento clínico y radiológico, Resolución 5521 de 2014 código 87.1.0	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	14.0
46. Osteodensitometría vs escalas FRAX/Q-FRACTURE con o sin corticoides	Se sugiere realizar densitometría ósea y medición de niveles de vitamina D en pacientes con distrofia muscular de Duchenne al momento del diagnóstico, al inicio del tratamiento con esteroides y cada año mientras este en tratamiento continúe o tenga historia de fractura patológica. Recomendación débil a favor, calidad de la evidencia muy baja.	Incluido en POS estudios de densidad ósea, código 88.6.0 y Vitamina D, códigos 903706 y 93707, Resolución 5521 de 2013.	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	14.0
47. Evaluación neuropsicológica vs test de inteligencia	Se sugiere realizar prueba de inteligencia en pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas para diseñar una intervención apropiada según el contexto social y escolar específico del niño.	En POS se incluye determinación del estado mental psicológico, Resolución 5521 de 2013, código 94.0.9	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	14.0

48. Evaluación siquiátrica especializada vs escalas	No se recomienda la evaluación clínica con escalas en pacientes con distrofia muscular, para hacer diagnóstico de depresión.	En POS se incluye determinación del estado mental psiquiátrico, Resolución 5521 de 2013, código 94.1.1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	19.0
49. Videofaringolaringoscopia vs videofluoroscopia deglutoria	Se recomienda la videofaringolaringoscopia o la videofluoroscopia deglutoria en pacientes con distrofia muscular y síntomas sugestivos de disfagia. Ambas son superiores a la evaluación clínica para la determinación de la alteración de las diferentes fases de la deglución y de la broncoaspiración.	NO incluidas en POS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	12.0
50. Pruebas informales de audición vs audiometría	Se sugiere realizar audiometría en pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral de inicio en la infancia.	Incluida en POS, código 95.4.1 Resolución 5521 de 2013	1	1	1	1	2	1	2	1	1	1	2	14.0

Recomendación		Factibilidad: Inclusión en POS, tecnología disponible en el país, costo/efectividad	Dimensión de Priorización												
			Impacto potencial			Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación							Priorizada	Total
			Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	Alto impacto en la disminución de la variabilidad	Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	Promueve la equidad y elección de los pacientes	La intervención no hace parte de la atención estándar	Implica cambios en la oferta de servicios	Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	Implica un cambio en la práctica	Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	Otras consideraciones: Urgencia de la Implementación.		
Asesoría Genética															
51. Pruebas genéticas de extensión en familiares asintomáticos	Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario, en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia de Duchenne-Becker. Se recomienda la realización de las pruebas de Amplificación de Ligación Múltiple (MLPA en los siguientes casos: La madre y hermanas del paciente que planean tener un embarazo	No incluida en POS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	12.0
	Se recomienda en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia miotónica aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario. Se recomienda la realización de las pruebas de detección de la repetición CTG en los siguientes casos: - Padre y madre del paciente que planeen tener más hijos - Hermanos y hermanas del paciente que planeen tener un embarazo	No incluida en POS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	12.0

51. Pruebas genéticas de extensión en familiares asintomáticos	Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia fascioescapulohumeral. Se recomienda la realización de las pruebas de longitud del área D4Z4 en los siguientes casos: Padre y madre del paciente que planeen tener más hijos Personas asintomáticas con historia familiar (padres o tíos o hermanos) de la enfermedad que planean un embarazo	No incluida en POS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	12.0
	Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia de cinturas. La definición de las pruebas confirmatorias y a quien hacerlas se harán de acuerdo con el caso índice.	No incluida en POS	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	12.0

2. Fase de ejecución de actividades de implementación

La implementación de la guía parte de la aprobación y publicación de la misma por el Ministerio de Salud y Protección Social y del cumplimiento de actividades propuestas en la fase de Planeación. El éxito de este proceso implica que la dirección institucional asuma su liderazgo, se comprometa de hecho con el grupo responsable de la implementación y facilite las adecuaciones necesarias en la institución.

El grupo responsable del proceso de implementación en cada EPS e IPS debe estar conformado por médicos, bacteriólogos o microbiólogos, trabajadores sociales y profesionales del área de calidad o de auditoría de la institución y pacientes. Estas personas cumplirán distintos roles, de acuerdo con sus perfiles individuales: facilitador, líder de opinión clínica, paciente, tomador de decisiones. Son quienes coordinan el proceso y acompañan actividades como las siguientes:

- Selección o priorización de recomendaciones a implementar de acuerdo con el nivel de atención, los servicios habilitados, la prevalencia de distrofias, el acceso a centros especializados para diagnóstico y tratamiento en su área de adscripción y la factibilidad de la implementación de cada recomendación.
- Concertación entre el MSPS, las EPS e IPS del proceso de atención de acuerdo con las GPC-DM y recobros a cuenta de alto costo y accidentes de tránsito (ECAT), según la normatividad vigente.
- Evaluación de capacidades institucionales e integración a la red de centros de referencia y contrarreferencia específicos para atención de distrofias musculares.

- Identificación de barreras y facilitadores para la implementación de la GPC-DM, relacionadas con la guía misma, los profesionales de la salud, los contextos social, económico y organizacional (ver anexo 12).

A continuación se presenta una lista de chequeo de algunas barreras y facilitadores que pudieran identificarse en las instituciones que pretendan implementar la GPC-DM. Debe tenerse presente que la ausencia de la barrera se constituye en facilitador de la implementación y que de acuerdo con las especificidades de la Institución Prestadora de Servicios de Salud, pueden identificarse nuevas barreras:

Tabla 27. Lista de chequeo para identificar barreras a la implementación

Nivel de actuación de barreras	Ejemplos	Presente		Estrategias para superarse
Innovación (Factibilidad, Credibilidad, Accesibilidad, Atracción)	Las recomendaciones de la GPC-DM implican cambios en la prestación de los servicios de diagnóstico. (Los médicos generales no tienen en cuenta las DistrofiasMusculares al hacer diagnósticos clínicos, no se dispone de red de laboratorios, la red de referencia y contrarreferencia de pacientes no es operativa)	**SI**	NO	Diseñar y llevar a la práctica los cambios necesarios para cumplir las recomendaciones de la guía. (Actualización a profesionales responsables de la atención de pacientes, montaje de nuevas pruebas de laboratorio, conformacion de red de servicios para el diagnòstico clìnico y de laboratorio de los pacientes a quienes se sospeche distrofia muscular, coordinados por las EPS con quienes se tenga contrato).
	Las recomendaciones de la GPC-DM implican cambios en la prestación de los servicios de tratamiento (la farmacia no dispone de los medicamentos recomendados, los servicios de cirugía no cuentan con los equipos necesarios para los procedimientos recomendados	**SI**	NO	Diseñar y llevar a la práctica los cambios necesarios para cumplir las recomendaciones de la guía (Ajustes en inventario de farmacia y quirófanos, reentrenamiento a personal del servicio de cirugía,
	Las recomendaciones de la GPC-DM implican cambios en la prestación de los servicios de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.	**SI**	NO	Diseñar y llevar a la práctica los cambios necesarios para cumplir las recomendaciones de la guía.
	Percepción de que la GPC-DM no es aplicable a la mayoría de pacientes con estas patologías ni en todas las IPS.	**SI**	NO	Conformación de redes de diagnóstico y tratamiento para pacientes con DM, de acuerdo con la prevalencia de este tipo de enfermedades. Capacitación a profesionales responsables de la atención utilizando estrategias didácticas participativas y cercanas a la realidad de los pacientes y su atención (simulación de casos)

Individual profesional (concientización, conocimiento, actitud, motivación de cambio y rutinas de comportamiento)	Desconocimiento de la existencia de la GPC-DM y de la medicina basada en la evidencia.	**SI**	NO	Realizar actividades de difusión y capacitación que sensibilice en el uso de la guía a los responsables de la atención de pacientes con distrofias musculares, haciendo énfasis en la guía corta y la comprensión de los flujogramas
	Conocimientos limitados para interpretar la literatura científica, poca conciencia de resultados negativos en la práctica, no todos disponen de acceso a Internet en el sitio de trabajo.	**SI**	NO	Disponer de diferentes formatos de publicación de la GPC-DM, diseñados de acuerdo con los recursos disponibles en las instituciones prestadoras de servicios de salud.
	Formación continuada y actualización en manos de la industria farmacéutica.	**SI**	NO	Las Instituciones de Educación Superior deben incluir la GPC-DM en los programas de formación de médicos generales y especialistas, así como de los distintos profesionales del área de la salud que atiendes pacientes con distrofias musculares.
	Resistencia al cambio y temor a enfrentar problemas médico-legales.	**SI**	NO	Desarrollo de estrategias de sensibilización para el uso de la GPC-DM
	Falta de apoyo entre pares y pobre trabajo en equipo.	**SI**	NO	Involucrar a las asociaciones científicas y los gremios en los procesos de diseminación, difusión, capacitación y actualización de la GPC-DM
	Demanda asistencial excesiva, que dificulta el destinar tiempo a la lectura de las guías.	**SI**	NO	Asignación de tiempo necesario y suficiente para la capacitación y actualización en la GPC-DM.
Pacientes (Conocimiento Habilidades Actitud Adherencia)	Los pacientes no consultan por causa diferente a la distrofia, lo que retrasa el diagnóstico.	**SI**	NO	Capacitar a pacientes y asociaciones de usuarios en regiones con mayor prevalencia de la enfermedad en signos y síntomas tempranos de la enfermedad.
	Existen creencias acerca de la enfermedad y su tratamiento que limitan el cumplimiento de las recomendaciones.	**SI**	NO	Capacitar a pacientes y asociaciones de usuarios en regiones con mayor prevalencia de la enfermedad en etiología de las distrofias.
Contexto social	Algunos profesionales se encuentran muy influidos por la opinión de líderes de opinión no favorables a las guías	**SI**	NO	Desarrolla de estrategias de sensibilización a los responsables de medios de comunicación y líderes de opinión acerca de las ventajas del uso de la GPC-DM

Contexto organizacional (Procesos de cuidado, personal, capacidades, recursos y estructuras)	Las políticas públicas relacionadas con el modelo de atención en salud, centrado en la salud como un servicio rentable para el asegurador y no como un derecho ciudadano.	**SI**	NO	Difundir la normatividad existente sobre atención a pacientes con enfermedades huérfanas y propender por la reglamentación que sea necesaria en las instancias correspondientes.
	El sistema de habilitación y control a instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) no hace énfasis en la atención a pacientes con enfermedades huérfanas.	**SI**	NO	Adecuar las normas de habilitación a instituciones prestadoras de servicios de salud que garantice la atención a pacientes con distrofias musculares de acuerdo con la GPC definida para tal fin. Capacitación a los responsables de los procesos de habilitación y acreditación tanto de las direcciones territoriales de salud como de las instituciones prestadoras de servicios de salud para que se garantice la atención a pacientes con DM según las recomendaciones de la GPC.
	La falta de una organización de redes de prestadores de servicios de salud para atención a pacientes con enfermedades huérfanas, limitan el sistema de referencia y contra-referencia y la accesibilidad a los servicios.	**SI**	NO	Cumplir con la normatividad vigente en cuanto a la conformación de redes de servicios para atención a pacientes con enfermedades huérfanas.
	Inadecuado funcionamiento del sistema de información sobre enfermedades huérfanas.	**SI**	NO	Hacer los ajustes correspondientes al sistema de información en cada institución para garantizar la toma de decisiones a partir la información real y oportuna sobre atención a pacientes con distrofias musculares, en cumplimiento de la normatividad vigente.
	IPS con escasos recursos humanos, físicos y financieros para aplicar la GPC-DM	**SI**	NO	Contratos entre EPS-IPS ajustados a los estudios de costos y a las atenciones a pacientes con DM según recomendaciones de la GPC.
	Ausencia de sistema de incentivos a las IPS y a los profesionales de la salud que participen en implementación de GPC.	**SI**	NO	Desarrollo de un sistema de incentivos a IPS y profesionales de la salud que atiendan pacientes siguiendo las recomendaciones de la GPC-DM.
	Desconocimiento de los costos y las fuentes de financiación para la implementación de las GPC.	**SI**	NO	Establecimiento del sistema de costos de la atención a pacientes con DM, de acuerdo con las recomendaciones priorizadas en las IPS
Contexto político y económico (Acuerdos financieros, regulaciones, Políticas)	Escasa reglamentación y cumplimiento de ley para atención a pacientes con enfermedades huérfanas	**SI**	NO	Reglamentación y cumplimiento de ley para atención a pacientes con enfermedades huérfanas
Proceso de implementación Plan de implementación y evaluación	Ausencia de plan nacional de implementación de las GPC, estructurado según el grado de desarrollo de las IPS y teniendo en cuenta los criterios de priorización de las GPC, y el plazo establecido para ello.	**SI**	NO	Definición de plan nacional de implementación liderado por el Ministerio de Salud.

Calidad de la GPC-DM (Calidad del reporte No inclusión de una versión simplificada)	Evidencia insuficiente para soportar todas las recomendaciones de la GPC-DM.	**SI**	NO	Estímulo al desarrollo de proyectos de investigación orientados a generación de evidencias en diagnóstico y tratamiento de pacientes con distrofias musculares.
	Guía completa demasiado larga, lo que podría incentivar la revisión sólo de la guía corta GPC-DM.	**SI**	NO	Realizar actividades de difusión que sensibilice en el uso de la guía a los responsables de la atención de pacientes con distrofias musculares, haciendo énfasis en la guía corta y la comprensión de los flujogramas
	Los formatos de publicación de la GPC-DM limitan su consulta frecuente.	**SI**	NO	Disponer de diferentes formatos de publicación de la GPC-DM, diseñados de acuerdo con los recursos disponibles en las instituciones prestadoras de servicios de salud
	Las recomendaciones finales de la GPC-DM pueden presentar ambigüedad en su interpretación por parte de los médicos generales.	**SI**	NO	Las estrategias de capacitación deben garantizar la comprensión de las recomendaciones de la GPC-DM por parte de los posibles usuarios, responsables de la atención a los pacientes.
	Las referencias bibliográficas no son fácilmente accesibles para el público usuario de la GPC-DM.	**SI**	NO	Garantizar el acceso a bibliografía básica, mediante enlaces en internet o con difundiéndola en medios electrónicos que puedan consultarse sin necesidad de ingresar a la Web.

En el Anexo 12 encuentra la Matriz de Identificación de barreras y facilitadores para las recomendaciones priorizadas.

Teniendo en cuenta los lineamientos de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (4), se propone que las instituciones que decidan implementar la GPC-DM hagan una evaluación previa de la misma para determinar los dominios de implementabilidad propuestos por dicha guía y que se presentan a continuación:

Tabla 28. Dominios de implementabilidad de GPC

Dominio	Elemento	Ejemplo
Adaptabilidad	Versiones alternas	Versión para pacientes, versión corta, resumen, publicaciones en revistas
Posibilidad de uso	Navegación	Tabla de contenidos
	Formato de evidencia	Narrativa y/o tabulada
	Formato de recomendaciones	Narrativa y/o gráfica (Algoritmos), resumen de recomendaciones
Validez	Número de referencias	Número de referencias diferentes que soportan las recomendaciones
	Graduación del nivel de evidencia	Graduación sistemática de la calidad de la evidencia que soporta las recomendaciones
	Número de recomendaciones	Número total de recomendaciones

Aplicabilidad	Individualización	La información clínica que facilita la aplicación de las recomendaciones es explícita como consejos, usos prácticos, tablas, subtítulos y se relaciona con las recomendaciones
Facilidad de comunicación	Educación o inclusión de pacientes	Recursos de educación e información a pacientes, preguntas a clínicos para facilitar discusión, información de contacto
Consideraciones de uso	Objetivo	Objetivo explícito de la GPC (Decisiones clínicas, educación, política, mejoría de la calidad)
	Usuarios	Quién va a usar o aplicar las recomendaciones (Individuos, equipos, departamentos, instituciones, responsables de la política) quién recibe los servicios (pacientes, cuidadores)
	Valores y necesidades de usuarios	Identificación de los grupos de interés con sus perspectivas, intereses y valores
	Técnicas	Equipos y tecnología necesarios, organización de los servicios para aplicar las recomendaciones
	Elementos regulatorios	Estándar industrial para equipos o tecnología, políticas para su uso
	Recurso humano	Tipo y número de profesionales de la salud necesarios para cumplir con el servicio recomendado
	Profesional	Educación, entrenamiento y competencias necesarias por el clínico y/o equipo humano para aplicar la recomendaciones
	Impacto	Cambios previstos en los procesos de atención durante y después de la adopción de las recomendaciones
	Costos	Costos directos como resultado de la adquisición de recursos o entrenamiento para implementar recomendaciones
Implementación	**Barreras/Facilitadores**	Individuales, organizacionales o del sistema asociadas a la adopción
	Herramientas	Instrucciones, herramientas o templetes para ajustar la GPC o recomendaciones al contexto local, listas o templetes para el sitio de atención (lista de órdenes, evaluación clínica)
	Estrategias	Posibles mecanismos para implementar a la GPC y/o recomendaciones
Evaluación	Monitoreo	Sugerencias para la evaluación del cumplimiento con la organización, aplicación de recomendaciones o desenlaces, incluye evaluación de programas, incluye herramientas de auditoría e indicadores de calidad.

a) Tomado de: Fundación Santa Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud. Grupo de Actualización de la Guía Metodológica. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final, Marzo 2014. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Guia_Metodologica_Actualizacion_Elaboracio%CC%81n_2014.pdf

Otras de las actividades propuestas para el grupo responsable de la implementación son las siguientes:

- Desarrollo de adecuaciones institucionales y habilitación de los servicios que se requieran, con base en la evaluación anterior.
- Propuesta y puesta en marcha de plan de implementación de la GPC-DM en la institución, el cual debe ser aprobado por el representante legal de la misma.
- Formulación y desarrollo de plan de diseminación, difusión y capacitación relacionada con la GPC-DM, en el que se asigne tiempo a los profesionales de la institución para que asistan a las actividades y se definan estímulos, tales como puntos adicionales en la calificación del desempeño y asignación de tiempo y dinero para la participación en eventos.

- Diseño y ejecución de un plan de diseminación, difusión y capacitación a jueces, responsables de fallar tutelas relacionadas con atención a pacientes con Distrofias, en el que se incluyan características generales de la patología objeto de la GPC, la importancia de tomar decisiones de atención a pacientes con DM de acuerdo con las mejores evidencias disponibles y los contenidos generales de la GPC-DM.
- Presentación y desarrollo de un plan de diseminación, difusión y capacitación a cuidadores y asociaciones de pacientes con distrofias en el que se destaque la ruta de atención a pacientes y la red de servicios para orientación, atención y capacitación a cuidadores.
- Elaboración y puesta en práctica de Plan de seguimiento y evaluación, que incluya la formulación de indicadores de estructura, proceso y resultados.
- Adecuación del sistema de información en salud en cumplimiento de la ley 1392/2010, el decreto 1954 de 2012 y demás normatividad vigente: definición de objetivos de los datos a recolectar, fuente del dato, los responsables de su obtención, análisis, realimentación y el flujo de la información.

El plan de implementación de la GPC-DM en la institución (EPS o IPS) debe incluir al menos los siguientes pasos:

1. Formalización de la decisión de las recomendaciones prioritarias a implementar la GPC-DM expedida por el representante legal de la institución.
2. Definición de la unidad organizativa y el cargo del funcionario responsable directo del proceso de implementación. Para ello debe considerarse la relación entre la adopción de GPC y los procesos de calidad institucionales (habilitación y acreditación). (6)
3. Conformación del Equipo de Implementación, conformado por profesionales de las áreas asistencial y administrativa, con algunos funcionarios de apoyo. Se recomienda que no se definan personas sino cargos participantes en el equipo.
4. Identificación y formulación de políticas institucionales de apoyo y metas para la implementación, vinculadas al sistema obligatorio de garantía de la calidad.
5. Definición y adecuación de estrategias para la diseminación de la Guía teniendo en cuenta los recursos humanos, técnicos y económicos.
6. Establecimiento y cumplimiento de agendas para la diseminación, difusión y capacitación en la GPC-DM con la participación de todas las personas responsables de la atención clínica o trámites administrativos a pacientes; pacientes, cuidadores y asociaciones de pacientes.
7. Adecuación del sistema de información que permita garantizar el seguimiento y evaluación del proceso de implementación de la GPC-DM.
8. Proponer y evaluar planes de incentivos para el personal que aporte a la implementación de la GPC-DM. Las EPS también deben diseñar planes de incentivos para IPS que implementen la Guía y cumplan con las metas establecidas.

Para fortalecer la diseminación, difusión y capacitación en la GPC-DM, tanto el Ministerio de Salud como las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud, articularán acciones con las instituciones responsables

de la formación del recurso humano en salud, Instituciones de Educación Superior (IES), las cuales desarrollarán, entre otras, las siguientes actividades:

- Incluir en los programas de formación del recurso humano en salud cursos de práctica basada en evidencia y desarrollo de GPC.
- Incorporar la GPC-DM en sus programas de formación de médicos generales y especialistas en neurología, pediatría, cardiología, medicina interna, neumología, reumatología, genética, fisiatría y ortopedia; otros profesionales de la salud y las ciencias sociales, en especial, trabajadores sociales, nutricionistas, psicólogos, enfermeras y terapeutas físicos, ocupacionales, del lenguaje y respiratorios.
- Participar con el Ministerio de Salud y Protección Social, las EPS e IPS en el diseño, desarrollo y evaluación de actividades de educación continua para la diseminación, difusión y capacitación de la GPC-DM a los distintos actores relacionados con la misma.
- Promover el desarrollo de investigaciones en Distrofias Musculares que permitan ampliar el conocimiento sobre la enfermedad y la efectividad del proceso de implementación, que favorezcan la actualización de la GPC-DM.

Las sociedades científicas se constituyen en un soporte clave para validar y dar a conocer las recomendaciones de la GPC-DM. Su participación incluye:

- Participación en revisiones de la GPC-DM para fortalecer su socialización, implementación y actualización. Este proceso se lleva a cabo con el grupo desarrollador de la Guía, el Ministerio de Salud y Protección Social, las EPS, las IPS, las IES, los pacientes y los cuidadores.
- Fortalecer la cultura de atención a pacientes con Distrofia Muscular partir de la evidencia, con la promoción de la implementación de la GPC-DM como mecanismo de auto regulación y garantía de calidad.

En cuanto a los pacientes y asociaciones de usuarios y cuidadores, su participación en la implementación busca:

- El conocimiento de la GPC-DM que favorezca la decisión informada sobre la efectividad de las tecnologías disponibles para la atención de la enfermedad.
- La participación en procesos de difusión y diseminación de la GPC-DM.
- El apoyo a la implementaciónde las GPC.
- La presentación de sus experiencias de atención que favorezcan las modificaciones de la GPC-DM.

3. **Fase de Seguimiento, monitorización y evaluación**

Es la revisión y análisis permanente del proceso de implementación de la GPC-DM con el propósito de identificar los logros, dificultades y necesidad de ajustes o modificaciones, tanto al proceso de implementación como a la GPC-DM, al modelo de prestación de servicios de salud y al Sistema de Seguridad Social.

Esta fase involucra componentes relacionados con la atención a los pacientes con Distrofia Muscular, con las decisiones tomadas para hacer los ajustes institucionales requeridos para cumplir con cada una de

las recomendaciones priorizadas y con la apropiación de aspectos técnico científicos por parte de los responsables de la atención a los pacientes. Así mismo, evalúa el logro de los indicadores de cambios en el estado de salud de los pacientes. Los siguientes son algunos de los componentes para seguimiento y monitorización:

- Establecimiento de una línea de base que facilite la identificación de los cambios presuntamente atribuidos a la implementación de la GPC-DM
- Diseminación de la guía a todos los actores involucrados.
- Práctica clínica de acuerdo con las recomendaciones de la GPC.
- Cambios en los desenlaces de salud de los pacientes atendidos según la GPC-DM.
- Cambio en la práctica clínica para la atención a pacientes con Distrofias Musculares.
- Conocimiento y entendimiento de la Guía por parte de los pacientes y los cuidadores.
- Evaluación económica del proceso.

En la institución que implemente la GPC-DM existirá un grupo responsable de esta fase, conformado por personal de las áreas de sistemas de información, garantía de la calidad y prestación de servicios, además de evaluadores externos, el cual cumplirá con actividades tales como:

- Definición de indicadores pertinentes de acuerdo con las metas propuestas.
- Recolección de información
- Análisis de los resultados
- Presentación de informes periódicos con análisis de resultados y propuestas de mejoramiento del proceso de implementación y del contenido de la GPC-DM.
- Definición de estrategias para dar a conocer de manera proactiva los resultados de la evaluación.

Tabla 29. Indicadores propuestos para evaluación del proceso de implementación de la GPC-DM

Factores asociados	Tipo de indicador	Indicador	Estándar	Frecuencia de la medición
Prestación de servicios de salud	Proceso	Edad promedio de los pacientes al momento de confirmación del diagnóstico por tipo de distrofia.	DMD 5 años; DMB 12 años; DFEH 15 años	Anual
		Prevalencia de DM por institución o ente territorial	Incrementar en 15% anual la identificación de pacientes con Distrofias musculares a partir de la línea de base.	Anual

	Resultado	Sobrevida de pacientes a partir del diagnóstico de DM	Según línea de base	Anual
		Promedio de edad de pérdida de capacidad para caminar DM-D-B	Según línea de base	Anual
		Proporción de pacientes con DM que presentan complicaciones respiratorias, cardíacas o emocionales.	Según línea de base	Anual
Financiamiento	Proceso	Costo de cada una de las actividades de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación a pacientes con DM.	Según línea de base	Anual
	Resultado	Diferencia entre costos de atención y precios de contratación	Utilidad proyectada	Anual
Recursos humanos	Resultado	Proporción de profesionales que atienden pacientes con DM siguiendo recomendaciones de la GPC-DM	100%	Anual

Tabla 30. Ficha técnica de la construcción de indicadores

1. Nombre del indicador	**Edad de los pacientes al momento de confirmación del diagnóstico por tipo de distrofia.**	**Prevalencia de DM por institución o ente territorial**	**Sobrevida de pacientes a partir del diagnóstico de DM(G71.0)**	**Promedio de edad a la pérdida de capacidad para caminar DM-D-B**	**Proporción de pacientes con DM que presentan complicacio-nes respiratorias, cardíacas o emocionales.**	**Costo de cada una de las actividades de diagnósticotratamiento y rehabilita-ción a pacientes con DM (Codigo CIE-10: G71.0)**	**Diferencia entre costos de atención y precios de contratación**	**Proporción de profesionales que atienden pacientes con DM siguiendo recomendacio-nes de la GPC-DM**
2. Definición del indicador	Promedio de edad de los pacientes al confirmar diagnóstico de distrofia muscular (Codigo CIE-10: G71.0)	Tasa de Prevalencia de DM por institución o ente territorial	Tiempo transcurrido entre la confirmación del diagnóstico y el fallecimiento del paciente	Edad del paciente cuando pierde su capacidad para caminar de manera indepen-diente	Frecuencia de complicaciones en pacientes con distrofia muscular	Valor en pesos de cada una de las actividades de diagnósticotratamiento y rehabilita-ción a pacientes con DM	Valor en pesos de la diferencia entre los costos de la atención y el valor de las atenciones contratadas para el manejo de pacientes con DM	Profesionales responsables de la atención que cumplen con las recomendacio-nes de la GPC-DM

3. ¿Qué se mide?	Años cumplidos por el paciente cuando confirman diagnóstico de distrofia muscular	Número de casos de casos nuevos y antiguos de distrofia muscular en un periodo de tiempo y lugar determinados	Años y meses transcurridos entre la confirmación del diagnóstico y el fallecimiento del paciente	Años y meses transcurridos entre la confirmación del diagnóstico y la pérdida de la capacidad del paciente para caminar	Porcentaje de pacientes don DM que presentan complicacio-nes	cantidad de dinero invertido en la atención de pacientes con distrofias musculares	Equilibrio financiero entre EPS e IPS	Efectividad del proceso de implementación
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Para conocer la oportunidad del diagnóstico	Para conocer la frecuencia de la patología por ente territorial y por institución de adscripción.	Para conocer la efectividad del tratamiento y de la prevención de las complicacio-nes	Para conocer la efectividad del tratamiento y de la prevención de las complica-ciones	Para conocer la efectividad de las medidas de prevención de complicacio-nes	Para análisis de costo efectividad	Para negociación de contratos	Para planes de educación continua y definción de incentivos
5. ¿Cómo se define el indicador**?**	De los RIPS	De los RIPS e historias clínicas	De historias clínicas y certificados de defunción	De los RIPS e historias clínicas	De los RIPS e historias clínicas	De facturas por atención individual	De facturas a EPS y contratos con EPS	De registros de la oficina de recursos humanos
6. ¿A quién se le mide?	A todos los pacientes diagnosticados con Distrofia muscular (G71.0)	A toda la población expuesta al riesgo	A todos los pacientes diagnosti-ca-dos	A todos los pacientes diagnosti-ca-dos	A todos los pacientes diagnosti-ca-dos	IPS, EPS y dependencias encargadas de pagos por atención a afiliados al SGSSS	IPS y EPS	IPS
7. ¿Cuándo se mide?	Cada año	Cada año	Cada año	Cada año	Cada año	Cada seis meses	Cada seis meses	Cada año
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Promedio de edad con números decimales	Tasa por 100.000 habitantes	Promedio de años vividos desde el diagnóstico hasta el fallecimiento	Promedio de años de con capacidad para caminar	Proporción de pacientes que presentan complicacio-nes por año	Valor en pesos	Valor en pesos	Proporción de profesionales que atienden pacientes con DM de acuerdo con las recomendacio-nes de la GPC-DM
9. ¿De dónde proviene la información?	Historia clínica y RIPS	RIPS	Historia clínica y certificados de defunción	Historia clínica	Historia clínica	Facturación	Facturación y contratación	Oficina de Recursos humanos

10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Confiables en historia clínica auditada regularmente, poco confiables los RIPS	Confiables si los RIPS (Registro individual de prestación de servicios) son bien diligenciados y auditados regularmente	Confiables si se hace seguimiento a pacientes, la historia clínica es auditada regularmente y los certificados de defunción registran la distrofia muscular y sus complicacio-nes como causas de muerte	Confiables si la historia clínica es auditada regular-mente	Confiables si la historia clínica es auditada regularmente	Confiable	Confiable	Confiable
11. ¿ Existen alertas/ problemas/ limitacio-nes?	Se anticipan problemas en recolección de datos si no se dispone de historia clínica electrónica y los RIPS no son auditados periodicamente.	Se anticipan problemas en recolección de datos si los RIPS son de mala calidad (incompletos o inespecíficos)	Se anticipan problemas en recolección de datos si no se dispone de historia clínica electrónica o los certificados de defunciónyes de mala calidad	Se anticipan problemas en recolección de datos si no se dispone de historia clínica electrónica o es de mala calidad	Se anticipan problemas en recolección de datos si no se dispone de historia clínica electrónica o ésta es de mala calidad	Se anticipan problemas si no se registran todas las atenciones que se brindan al paciente con DM	Se anticipan problemas si no se registran todas las atenciones que se brindan al paciente con DM y no hay estudios de costos	Pueden presentarse problemas si hay alta rotación de personal
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandariza-ción, pruebas de significancia procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	No	No	No	No	No	Si, definición de datos necesarios y responsa-bles de su registro.	Si, definición de datos necesarios y responsables de su registro.	No
Otras consideracio-nes								

13. ¿ Otras razones para incluir este indicador?	Mide calidad de la atención y oportunidad en diagnóstico	Identificación de regiones con alta prevalencia de distrofias musculares para ubicación de redes especializadas de servicios de diagnóstico, tratamiento y distribución de medicamentos.	Para estimar costos de la atención del paciente durante su vida, planear servicios de rehabilitación y atención domiciliaria	Para conocer la calidad de vida del paciente y su familia	Para disponer de la tecnología necesaria en los sitios que la requieran para la atención de complicaciones a pacientes con distrofias musculares.	Para definir sostenibili-dad del sistema	Para definir sostenibilidad del sistema	Para identificar efectividad del proceso de implementación.
14. ¿ Relevancia en políticas de atención?	Relevante para IPS, EPS y Ministerio de Salud	Relevante para Ministerio de Salud, IPS, EPS.	Relevante para IPS, EPS y Ministerio de Salud	Relevante para IPS, EPS y Ministerio de Salud	Relevante para IPS, EPS y Ministerio de Salud	Relevante para IPS, EPS y Ministerio de Salud	Relevante para IPS, EPS y Ministerio de Salud	Relevante para IPS, EPS y Ministerio de Salud
15. ¿Significado de un valor alto del indicador?	Diagnósticos tardios de distrofias musculares, mayores costos de atención de complicaiones y alto costo social	Búsqueda activa de pacientes o falta de consejeria genética efectiva	Buena calidad en la atención: diagnóstico oportuno, tratamiento efectivo y atención oportuna de las complicaciones	Buena calidad en la atención: diagnóstico oportuno, tratamiento efectivo en rehabilitación y atención oportuna de las compli-caciones	Mala calidad de la atención: acceso, oportunidad en el el diagnostico y tratamiento de complicaciones	Implementación de la GPC deficiente	Rentabilidad financiera de atención en IPS. Contratos ajustados a la realidad	Cumplimiento de metas del proceso de implementación

*Tomado de: Tomado de: Fundación Santa Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud. Grupo de Actualización de la Guía Metodológica. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final, Marzo 2014. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Guia_Metodologica_Actualizacion_Elaboracio%CC%81n_2014.pdf

Códigos de Distrofias Musculares según la CIE-10

R63.8 Distrofia
G71.0 Distrofia Becker, tipo de
G71.0 Distrofia de Duchenne
G71.1 Distrofia miotónica
G71.0 Distrofia muscular
G71.0 Distrofia muscular de la cintura pelviana
G71.0 Distrofia muscular facioscapulohumeral
G71.1 Distrofia muscular miotónica.

Los insumos requeridos para el desarrollo de las anteriores actividades son los siguientes:

- Documento con plan de implementación propuesto por el grupo responsable en la institución (IPS-EPS), en el cual se definan con claridad los objetivos, las metas y el horizonte de implementación de la guía.
- Análisis del sistema de información existente: si cumple con la normatividad vigente; registros de actividades, objetivos de la recolección de datos, responsables de la obtención, captura y análisis del dato, flujo de la información. Tener presente que la Ley 1392 de 2010 establece el Registro Nacional de Pacientes que padecen enfermedades huérfanas -censo y nuevos casos, que proporcione un mayor conocimiento sobre incidencia, prevalencia, mortalidad, casos detectados por área geográfica, recursos sanitarios, sociales y científicos que se requieren. En el decreto 1954 de 2012 se dictan disposiciones para implementar el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas
- Propuesta e implementación de ajustes al sistema de información necesarios y factibles para lograr los objetivos propuestos (codificación de diagnósticos, obligatoriedad del dato, frecuencia de presentación de informes y flujo de la información).

Referencias

1. República de Colombia. Ley1392 de 2010
2. Van Meter D y Van Horn C. El proceso de implementación de políticas. Un marco conceptual. En: Aguilar Villanueva LF. La implementación de las Políticas. México: Miguel Angel Porrúa. 3a. edición. 2000. P97-146
3. Rycroft-Malone J. The PARIHS Framework – A Framework for Guiding the Implementation of Evidence-based Practice. J Nurs Care Qual. 2004;19(4):297-304.
4. Ministerio de Salud y Protección Social, IETS. Manual de Implementación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, en Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud en Colombia, Bogotá, 2014. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Guia%20Pedagogica%20implementacion.pdf
5. Fundación Santa Fe de Bogotá – Centro de Estudios e Investigación en Salud. Grupo de Actualización de la Guía Metodológica. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Versión completa final, Marzo 2014. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Guia_Metodologica_Actualizacion_Elaboracio%CC%81n_2014.pdf
6. República de Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución N° 0001441 de 2013, por la cual se definen los procedimientos y condiciones que deben cumplir los Prestadores de Servicios de Salud para habilitar los servicios y se dictan otras disposiciones.

V. Socialización

- Resumen de actividades realizadas
- Detalle de actividades realizadas

Con la intención de difundir y diseminar la información de la Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular se diseñó un plan de comunicaciones. En el anexo 13 se presenta todo el informe completo.

El alcance de las estrategias comunicacionales fue nacional y se direccionó a los siguientes públicos:

Profesionales de la salud: médicos generales, fisiatrías, neurólogos, genetistas, patologos, ortopedistas, epidemiólogos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, enfermeros, terapeutas respiratorios, fonoaudiologos; pacientes; autoridades en salud; instituciones prestadoras de Salud en Colombia.

Adicionalmente, se convocó e informó a las sociedades científicas, aseguradores, grupos de pacientes y a la industria farmacéutica.

Resumen de actividades realizadas

Elaboración Plan de Socialización	ok
Reunión de aprobación Plan de Socialización	ok
Elaboración de Cronograma y Presupuesto del Plan de Socialización	ok
Aprobación de Cronograma y Presupuesto del Plan de Socialización	ok
Consecución Bases de Datos según Público Objetivo Plan de Difusión	117 bases de datos de público objetivo compuesta de 19395 contactos que recibieron la información.
Organización de Bases de Datos en formatos	ok
Actualización No. 1 Página Web y Pruebas y gestión correcciones	Con el documento ya definitivo se solicitó la actualización a la página y se hizo el seguimiento respectivo
Envío de carta de apoyo socialización Sociedades Científicas	ok se envió a 19 sociedades científicas. 5 de ellas difundieron entre sus miembros la información. Asociación Colombiana de Medicina Electrodiagnóstica, Gastroenterología y Asociación Colombiana de Cirugía y ASCONI
Elaboración de formato y mecanismo para retroalimentación de comentarios y preguntas a través de la web	Ok se elaboró
Envío radicado de preguntas y comentarios	135 preguntas fueron recibidas y respondidas
Elaboración de Boletín de Prensa y envío a MDC	ok
Creación de plantilla con la imagen de las guías para los Newsletter	ok ver abajo ampliación de las difusiones enviadas
Envío mailing Newsletter No. 1	ok
Envío mailing Newsletter No. 2	ok

Creación de cuenta en Linkedin para Guía	Se creó, pero no tuvo mucho movimiento
Creación plantilla con formato para opiniones	ok
Gestión especial con la Facultad de Medicina de la UdeA	ok ellos apoyaron el envío de información a estudiantes y egresados
Elaboración de Formato de Participación en Eventos.	Se elaboraron plegables para participación en eventos
Elaboración de Formato para dar respuesta a las preguntas de los participantes.	ok
Calendario de Eventos Sociedades Científicas 2011 y 2012	Se elaboró el calendario y se participó en 6 eventos
Seguimiento medios de comunicación y gestión de entrevistas con medios	ok
Envío Newsletter No. 3	ok

Detalle de actividades realizadas

1. **Conformación de la base de datos de Asociaciones Científicas**, a las cuales se les puede enviar avances relacionados con la Guía de Distrofia
   - **A.** ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE CIRUGIA
   - **B.** ASOCIACION COLOMBIANA DE NUTRICION CLINICA
   - **C.** COLEGIO COLOMBIANO DE MEDICOS DE URGENCIAS
   - **D.** ASOCIACION COLOMBIANA DE ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR
   - **E.** ASOCIACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTADOS
   - **F.** ASOCIACION COLOMBIANA DE MEDICINA CRÍTICA Y CUIDADO INTENSIVO
   - **G.** ASOCIACION COLOMBIANA DE NEUROCIRUGIA
   - **H.** ASOCIACION COLOMBIANA DE MEDICINA ELECTRODIAGNOSTICA
   - **I.** SOCIEDAD COLOMBIANA DE CIRUGIA ORTOPEDICA Y TRAUMATOLOGICA
   - **J.** SOCIEDAD COLOMBIANA DE PEDIATRIA – NACIONAL
   - **K.** ACADEMIA COLOMBIANA DE SALUD PÚBLICA Y SEGURIDAD SOCIAL
   - **L.** ASOCIACION PARA EL AVANCE DE LA INVESTIGACION CLINICA EN COLOMBIA AVANZAR
   - **M.** ASOCIACION COLOMBIANA DE MEDICINA INTERNA
   - **N.** ASOCIACION COLOMBIANA DE MEDICINA FISICA Y REHABILITACION
   - **O.** SOCIEDAD DE PEDIATRIA DE ANTIOQUIA
   - **P.** SOCIEDAD COLOMBIANA DE PEDIATRIA
   - **Q.** ASOCIACION COLOMBIANA DE MEDICINA GENERAL
   - **R.** ASOCIACIÓN NACIONAL DE ENFERMERAS DE COLOMBIA ANEC
   - **S.** ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA.

2. Telemercadeo a las Sociedades Científicas antes mencionadas con el fin de informar que se enviarían comunicaciones relacionadas con la Guía.

3. **Envió de cartas a las anteriores Sociedades Científicas** solicitándoles difundir el documento inicial de la Guía (Generalidades, Objetivos, Alcance y Preguntas).
   Solicitud para realizar un link directo a la página de COLCIENCIAS donde está publicada la Guía. Estudio de la Guía para recibir de parte de ellos comentarios u observaciones para ser desarrollados en el Comité Científico de la misma. Solicitud de cualquier tipo de difusión entre sus asociados.
   Cinco de las Sociedades Científicas publicaron información en sus páginas web o reenviaron información a sus asociados: Asociación Colombiana de Medicina Electrodiagnóstica, Gastroenterología y Asociación Colombiana de Cirugía y ASCONI.

4. **Envío de diferentes piezas de difusión a todas las bases de datos del plan de difusión**, el cual está compuesto por 117 bases de datos de público objetivo compuesta de 19395 contactos que recibieron la información.
   En las piezas enviadas de forma online, se proporcionaba el link para visitar la Guía en la página de COLCIENCIAS, a partir de allí las personas podrían opinar al respecto y recibir una respuesta del Grupo Desarrollador.
   A partir de estas difusiones se recibieron aproximadamente 150 preguntas, de personal médico y personas que de alguna forma tienen algo que ver con la Distrofia Muscular.

5. **Telemercadeo de Seguimiento a las Sociedades Científicas** anteriormente mencionadas en cuanto a todas las solicitudes realizadas en la carta anterior.

6. **Elaboración de calendario de eventos** solicitando participación de la Guía en los mismos. Para esta gestión se elaboró un plegable, en el cual Se consignaron las generalidades de la Guía, sus objetivos y preguntas, como también un espacio en el cual los asistentes al evento, podrían poner observaciones y preguntas al respecto, para que éstas mismas fuesen acogidas y retroalimentadas por el grupo desarrollador de la Guía.

En los eventos en que se tuvo presencia específicamente no se abrió un espacio en la agenda académica, pero sí se mencionó en ésta las generalidades del proyecto y se distribuyó los formatos para que las personas interesadas pusieran sus comentarios de la Guía, excepto en el Congreso de Medicina Interna que se llevó a cabo en septiembre de 2013 en la ciudad de Pasto y en el cual, la Dra. Marcela Vélez explicó las generalidades de la Guía de Distrofia a todos los asistentes.

VI. Evaluación económica del diagnóstico de la distrofia muscular de Duchenne o Becker

- Resumen
- Introducción
- Priorización de las preguntas clínicas para realizar análisis económico
- Revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas existentes
- Resultados
- Metodología del estudio económico
- Resultados
- Conclusiones
- Referencias

Resumen

Objetivo: Determinar, desde la perspectiva del SGSSS, cuál es el curso de acción con mayor beneficio neto para realizar el diagnóstico de las distrofias musculares de Duchenne o Becker.

***Metodología*:** Se construyeron árboles de decisiones en donde se compararon diferentes cursos de acción considerando las siguientes pruebas: IHQ, WB, la PCR Multiplex, la MLPA y la secuenciación completa del gen de la distrofina. De acuerdo al análisis de la evidencia clínica, se hicieron dos tipos de análisis: para los pacientes con sospecha de DMD se hizo un análisis de minimización de costos y para los pacientes con sospecha de DMD o DMB se elaboró un análisis costo-efectividad. Se consideró un horizonte temporal acorde a la duración de la extracción y análisis de las muestras. Las probabilidades de transición se extrajeron de los estudios identificados en la revisión sistemática desarrollada por el GDG para las preguntas clínicas. Se construyó un paciente típico a partir del conocimiento de los expertos clínicos de la guía. La valoración de los recursos se realizó mediante consultas a los laboratorios que ofrecen las pruebas consideradas, y en el manual tarifario ISS 2001. Se realizaron diferentes análisis de sensibilidad determinísticos sobre diferentes variables del modelo, así como uno de escenarios en donde se consideraron situaciones en donde una o más alternativas no estaban disponibles.

***Resultados*:** Para el caso base, se encontró que el western blot es una estrategia dominante, con un costo de $ 838.325 y una sensibilidad del 100%. Este resultado se mantiene mientras la sensibilidad de la técnica no baje de 98.2% y su costo no sea mayor de $1.675.135. En el caso en el que no se tenga disponible western blot, la estrategia con mayor beneficio neto sería la inmunohistoquímica. Por último, en un escenario en el que no se tenga la capacidad de realizar ninguna de las dos técnicas anteriores, y solo se pueda realizar el diagnóstico con alguno de los métodos moleculares, la estrategia con mayor beneficio neto sería la MLPA más secuenciación en los casos en los que resulte negativa.

***Conclusiones*:** La técnica de WB es la estrategia costo efectiva para el sistema de salud colombiano para el diagnóstico de pacientes con sospecha de distrofia muscular de DMD o DMB, debido a su bajo costo y alta sensibilidad. Para los casos en los que no se tenga disponible WB, la prueba IHQ es costo efectiva. Por último, en los escenarios donde no se disponga de estas pruebas, y la elección diagnóstica de deba basar entre las técnicas genéticas, el curso de acción más costo efectivo sería la MLPA más secuenciación para los casos en los que arroje un resultado negativo.

Introducción

La distrofia muscular se refiere a un grupo de más de 30 enfermedades genéticas que causa debilidad y degeneración progresivas de los músculos esqueléticos. Estos trastornos varían en la edad de inicio, gravedad, y patrón de músculos afectados. Todas las formas de distrofia muscular empeoran a medida que los músculos se degeneran y debilitan progresivamente. La mayoría de los pacientes finalmente pierde la capacidad de caminar y reduce notoriamente su calidad de vida.

La distrofia muscular se presenta en todo el mundo y afecta a todas las razas. Su incidencia varía, y algunas formas son más comunes que otras. Las formas más comunes en los niños, Duchenne (DMD) y Becker

(DMB), por sí solas afectan aproximadamente 1 de cada 3.500 a 5.000 niños, o entre 400 y 600 nacimientos de varones vivos cada año en los Estados Unidos (7).

No se conoce la incidencia de estas enfermedades en Colombia, aunque en un estudio de la carga de la enfermedad genética, se estimó una frecuencia de 933 casos de DMD para el período 1996-2000, 962 para 2006-2010 y un estimativo de 1.030 casos para los años 2012-2025 (8). Adicionalmente, se calculó una edad promedio de 4 años para el inicio de los síntomas, la falla respiratoria como la causa de muerte más común y la debilidad muscular e infecciones como las principales causas de incapacidad. Con estas variables los autores calcularon un total de 51.8 años de vida potencialmente perdidos por la DMD (8).

Existen otras enfermedades hereditarias que afectan los músculos, los nervios o la unión neuromuscular. Estas enfermedades pueden producir síntomas que son muy similares a los encontrados en algunas formas de distrofia muscular (como miopatía inflamatoria, debilidad muscular progresiva, deterioro mental, y cardiomiopatía) pero están causadas por defectos genéticos diferentes. El hecho de compartir los síntomas entre enfermedades neuromusculares múltiples y la prevalencia de casos esporádicos en familias no afectadas previamente por la distrofia muscular, a menudo dificulta que los pacientes obtengan un diagnóstico rápido y oportuno.

El método diagnóstico molecular más utilizado, está basado en la Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR) que puede amplificar múltiples exones afectados (9-11). Desafortunadamente este método no detecta duplicaciones y por no ser un método cuantitativo, no es útil para la identificación de las mujeres portadoras.

Uno de los métodos cuantitativos disponibles y más frecuentemente usado es la Prueba de Amplificación dependiente de Ligación Múltiple (MLPA). Ésta es útil para la detección de portadoras y también para el tamizaje de recién nacidos (9, 12).

Otras técnicas diagnósticas incluyen la tinción del tejido por medio de anticuerpos marcados por inmunohistoquímica (IHQ) y la cuantificación de proteínas por medio de técnicas como el western blot (WB), las cuales requieren de la disponibilidad de tejido muscular obtenido quirúrgicamente (13-14).

Recientemente, el diagnóstico molecular, basado en el análisis de ADN extraído de sangre periférica, se puede llevar a cabo sin necesidad de someter a los pacientes afectados a una biopsia muscular, sin embargo, ésta solo se reserva para los casos en los que las pruebas moleculares no son concluyentes. En estos casos, el análisis de la distrofina por medio de IHQ o WB, a partir de la biopsia muscular parece ser útil (13, 15-16). Actualmente no existen estudios económicos para determinar cuál es la estrategia diagnóstica más costo-efectiva en los pacientes con DMD/DMB. La información disponible en la literatura solo se centra en valorar el rendimiento diagnóstico de cada una de las pruebas en cuanto a sensibilidad y especificidad.

En Colombia las técnicas más utilizadas son las moleculares PCR Multiplex y MLPA (aunque no son altamente sensibles) y en menor medida la IHQ. El diagnóstico por medio del WB aunque es 100% sensible solo se encuentra disponible en un laboratorio del país, y aunque su costo no es alto, no es usual su utilización para el diagnóstico de las distrofias musculares.

Según la evidencia clínica encontrada, en el caso de la DMD, tanto el WB como la IHQ son el estándar de oro, por ser 100% sensibles, mientras que en el caso de DMB solo WB sería el estándar de oro. Debido a lo anterior fue necesario realizar tres evaluaciones económicas, correspondientes a las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es la alternativa de mínimo costo para el diagnóstico de la DMD desde la perspectiva del sistema de salud colombiano?
- ¿Cuál es la alternativa que reporta el mayor beneficio neto para el diagnóstico de la DMD o DMB desde la perspectiva del sistema de salud colombiano?
- ¿Cuál es la técnica que reporta el mayor beneficio neto para el diagnóstico de la DMD o DMB desde la perspectiva del sistema de salud colombiano?

Priorización de las preguntas clínicas para realizar análisis económico

El GDG realizó el proceso de priorización de las preguntas clínicas para identificar las que tuvieran una mayor pertinencia económica. Para esto se calificó cada pregunta clínica en alta, media o baja prioridad, siguiendo los criterios estipulados en el paso 1-E de la guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas. La priorización se realizó de forma paralela al desarrollo de las recomendaciones clínicas. Posteriormente, el GDG y el ente gestor e interventor del proyecto, en una reunión formal, discutieron y validaron el proceso de priorización llevado a cabo (*Anexo 12, Apéndice 1*).

Se decidió la realización de la evaluación económica de novo para la DMD o DMB , ya que son las de mayor incidencia tanto en niños como en adultos, por lo que se podría esperar un mayor impacto para el sistema de salud, y son las distrofias para las cuales se tiene mayor información disponible. Así mismo, se procedió a discutir las preguntas que fueron calificadas como altas, descartando la realización de una evaluación económica de novo para el tratamiento con células madre (pregunta 24) y ataluren (pregunta 18), debido a que no se tiene información de buena calidad respecto a sus costos y/o beneficios clínicos. También se descartó la pregunta del uso de silla de ruedas eléctrica debido a que es posible no encontrar información de buena calidad y el impacto en costos puede no ser tan elevado (recomendación 35).

Finalmente, se decidió entre las preguntas relacionadas con el tratamiento con esteroides (preguntas no.15, no.16, no.17) y las pruebas de diagnóstico (preguntas no.1 a no.7), eligiendo para la realización de la evaluación económica de novo las preguntas de diagnóstico para la distrofia muscular de DMD o DMB (*Anexo 12, Apéndice 2*). Las pruebas diagnósticas fueron elegidas debido a que es un paso fundamental para seleccionar adecuadamente los pacientes con diferentes tipos de distrofinopatias y llevar a cabo un tratamiento oportuno según sus características.

Revisión sistemática de la literatura sobre evaluaciones económicas existentes

Metodología

Para realizar la revisión sistemática de la literatura en evaluación económica se siguieron los lineamientos que se exponen en el paso 3-E de la Guía Metodológica. La revisión se realizó en las preguntas que fueron calificadas como altas en la priorización de preguntas para análisis económico; es decir, las preguntas de diagnóstico para DMD o DMB, las estrategias de tratamiento farmacológico, el uso de silla de ruedas eléctrica y la administración de tratamiento con células madre.

Para llevar a cabo la revisión sistemática se consultó la base del CRD de la Universidad de York, la cual incluye las bases de datos Health Technology Assessment Database y National Health Service Economic Evaluation Database, además de recopilar información especializada en evaluación económica y reportes de evaluaciones de tecnologías de diferentes bases de datos como The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, PSYCINFO, CINAHL y otras. Además, contiene resúmenes de 52 miembros de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment y otras 20 organizaciones de evaluaciones de tecnología en salud alrededor del mundo.

Adicional a la búsqueda en el CRD, se consultó en MEDLINE, EMBASE, PubMed, el portal de evidencias de la biblioteca virtual en salud de la OPS, Scielo, Web of Science y Jstor. La búsqueda en MEDLINE y EMBASE se restringió a trabajos publicados a partir del 2012, con el fin de capturar artículos que aún no hubieran sido incluidos en el CRD, en el portal de evidencias se filtró la información para las bases de datos relacionadas con evaluaciones económicas y en Jstor se consideraron investigaciones indexadas en economía y tópicos de salud. Con esto se buscó reducir al máximo la posibilidad de omitir algún trabajo relevante para la pregunta planteada.

Una vez definidas las bases de datos se estructuró un protocolo de búsqueda para cada una de ellas basándose en las preguntas clínicas en el formato PECOT, e identificando los términos de referencia que sirvieron para las búsquedas clínicas. Cada protocolo se construyó de acuerdo con las características de sus motores de búsqueda, utilizando operadores booleanos, términos MesH y libres truncados referidos a la población y a las características de las intervenciones. Se incluyeron términos relacionados con evaluaciones económicas en las bases de datos no especializadas en el tema. Los protocolos de búsqueda se presentan en el Anexo 12, apéndice 3.

Se eligieron los siguientes criterios de inclusión:

- Que el estudio fuera una evaluación económica completa; es decir, que comparara tanto costos como beneficios en salud de dos o más alternativas en salud.
- Que considerara la población de la pregunta: pacientes con sospecha de DMD o DMB. No se incluyeron el diagnóstico prenatal o la consejería genética a los padres por no pertenecer al foco y alcances de la guía.
- Que considerara alguna de las alternativas de comparación de la pregunta clínica:
    - Uso de alguna de las pruebas diagnósticas consideradas en las preguntas clínicas: diagnóstico por evaluación de signos y síntomas clínicos, la tinción del tejido por medio de anticuerpos marcados con IHQ, la cuantificación de proteínas por la técnica WB, el valor sérico de la CPK o pruebas moleculares, de las cuales se consideraron la PCR Multiplex, la MLPA y la secuenciación completa del gen de la distrofina.
    - Uso de esteroides para el tratamiento de la enfermedad, incluyendo cualquier estrategia, medicamento específico y duración de tratamiento.
    - Tratamiento farmacológico con ataluren comparado con esteroides
    - Uso de silla de ruedas eléctrica comparado con silla de ruedas convencional
    - Uso de tratamientos con células madre.

No se consideró necesario realizar filtros relacionados con fecha de publicación, idioma o calidad de las fuentes de información utilizadas. Trabajos que no cumplieran los tres criterios anteriores fueron excluidos. El proceso de selección de los estudios se presenta mediante un flujograma propuesto por el grupo PRISMA (1).

La selección de los estudios identificados fue realizada por dos investigadores de manera independiente, y las diferencias se solucionaron a través de consenso.

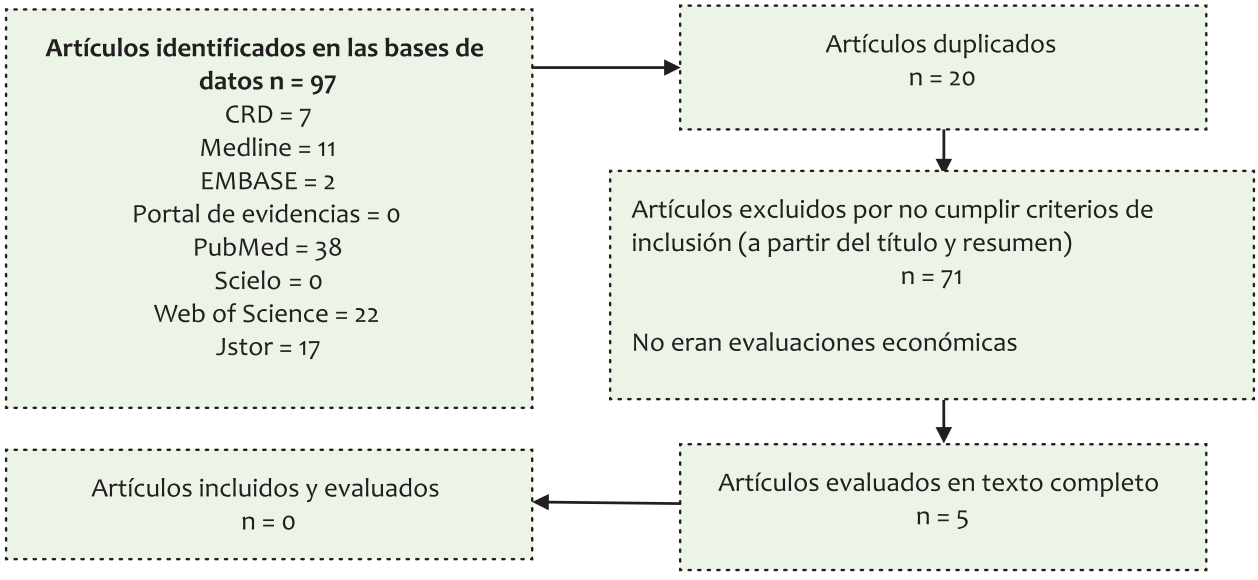
Resultados

Diagnóstico clínico e IHQ comparados con pruebas moleculares

El GDG priorizó como alta las preguntas relacionadas con el diagnóstico considerando los tipos de pruebas especificadas anteriormente: el diagnóstico clínico basado en los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares, IHQ y las pruebas genéticas: PCR Multiplex, MLPA y secuenciación completa del gen.

En total, las búsquedas arrojaron 97 artículos, de los cuales había 20 duplicados, por lo que se pasó a revisar el título y resumen de 77 textos, de los cuales se excluyeron 72 que no se refirieran a la población de las preguntas o a alguna de las alternativas de comparación contempladas. Adicionalmente, también se eliminaron artículos que no eran evaluaciones económicas, a pesar de incluir el término costo efectividad en el resumen. Se incluyeron para la lectura en texto completo 5 referencias, las cuales no cumplieron los criterios de inclusión por las razones expuestas a continuación (2-6). Por lo tanto, no se incluyó ningún trabajo en la síntesis de la evidencia. El flujograma del proceso de selección se presenta en la figura 1.

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de los estudios: IHQ vs. Pruebas moleculares



Pollit (2) es una evaluación de tecnologías en enfermedades genéticas, la cual incluyó una revisión sistemática de evaluaciones económicas para el diagnóstico de la DMD, encontrando un solo estudio

identificado también en esta revisión (6). Adicionalmente, en se encontró un trabajo observacional en donde se determinaba, entre otras variables, el costo derivado del uso de servicios genéticos en pacientes con DMD y fibrosis quística en cuatro centros del Reino Unido (3). Estos dos trabajos fueron excluidos debido a que ninguno de estos dos realizaba una evaluación económica *de novo*.

Por otro lado, se identificó un artículo que calculaba los beneficios y costos de una prueba genética de mutaciones puntuales, comparada con el diagnóstico convencional para pacientes con DMD. El trabajo se centraba en los beneficios de ofrecer consejería genética a madres portadoras de la mutación y los efectos en sus planes reproductivos (4). Sin embargo, la investigación se centraba en una población fuera del alcance de la guía, no realizaba un análisis incremental de costos y consecuencias, ni discutía la costo-efectividad de la prueba de mutaciones puntuales. Por esto se concluyó que no cumplía con los criterios de inclusión y fue excluido del análisis.

También se identificó una evaluación económica centrada en el diagnóstico prenatal de cuatro enfermedades genéticas, entre ellas la DMD (5). Sin embargo, en este trabajo la población elegida fueron padres en riesgo de tener un hijo con dichas enfermedades, por lo que la población objetivo difiere de la que se aborda en la pregunta analizada.

El único estudio identificado para el diagnóstico en pacientes fue el de Rosenberg (6), el cual calcula el costo total de prevenir un caso adicional de DMD con una estrategia diagnóstica definida como: análisis de la CPK para toda la población de neonatos, electromiografía, biopsia muscular y pruebas genéticas para aquellos pacientes para los cuales la CPK se mantenía alta a las 6 semanas de vida (no se especifica cuál). Los beneficios del diagnóstico se centraron en la identificación de madres portadoras, en la consejería genética y en el subsecuente cambio en sus decisiones reproductivas.

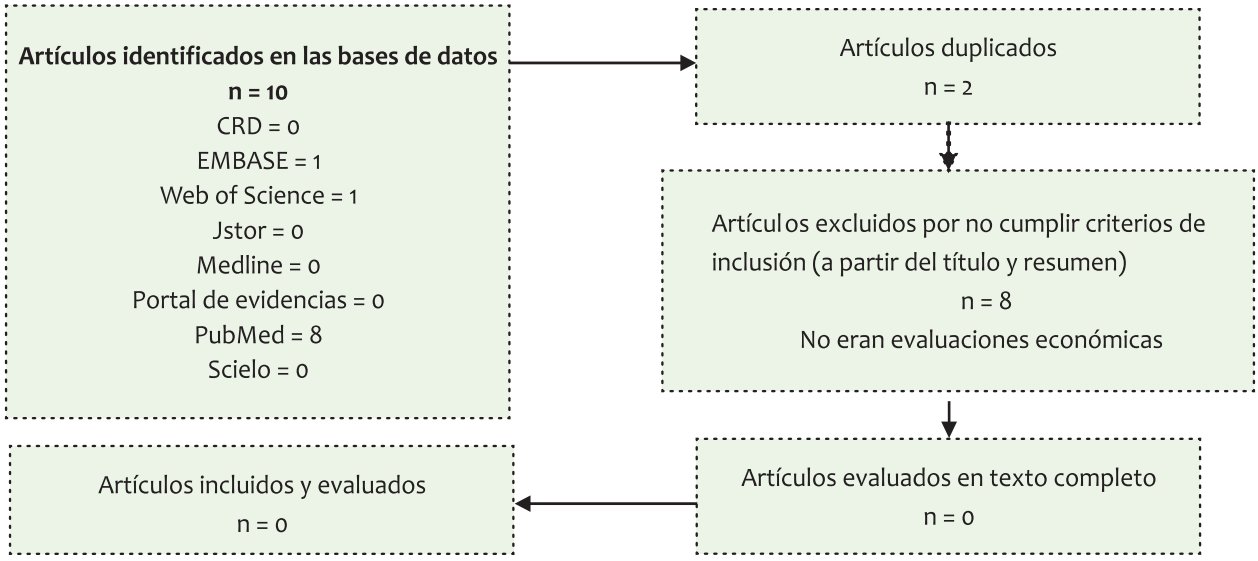
Sin embargo, el estudio no realiza una cuantificación de los beneficios de la precisión diagnóstica (las consecuencias para el paciente y su familia de realizar un diagnóstico oportuno y preciso), ni hace una comparación entre costos y beneficios incrementales en un sentido estricto. En cambio el artículo centra más su atención en la comparación de los costos totales calculados con otras estrategias de diagnóstico existentes para otro tipo de desórdenes metabólicos. Por lo anterior, el trabajo no cumplió con los criterios de inclusión, por lo que no se tuvo en cuenta para la síntesis de la evidencia.

Inmunoblot comparado con pruebas moleculares

El GDG también priorizó como alta la pregunta clínica en donde se comparan las pruebas de inmunoblot con las moleculares. Específicamente se consideró la prueba WB comparada con PCR Multiplex, MLPA y secuenciación.

La búsqueda recuperó 10 artículos, 2 duplicados. Los ocho textos revisados por título y resumen fueron excluidos porque no eran evaluaciones económicas, ni hacían referencia a ningún concepto de costo efectividad o relacionados. Por esto, ninguno fue seleccionado por su evaluación en texto completo. El flujograma del proceso de selección se presenta en la figura 2.

Figura 2. Flujograma del proceso de selección de los estudio: WB vs. Pruebas moleculares

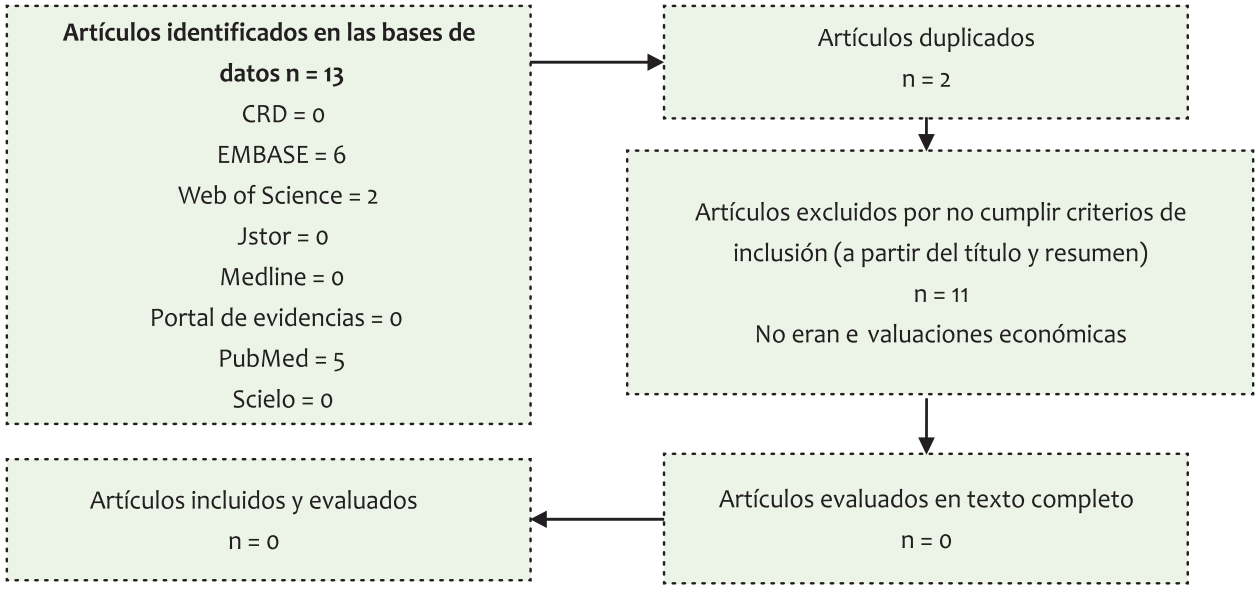


CPK comparado con pruebas moleculares

La última pregunta de diagnóstico que el GDG priorizó como alta se refiere al uso de la CPK, comparado con las pruebas moleculares especificadas anteriormente.

La búsqueda recuperó 13 artículos, 2 duplicados. Los doce textos revisados por título y resumen fueron excluidos porque no eran evaluaciones económicas, ni hacían referencia a ningún concepto de costo efectividad o relacionados. Por esto, ninguno fue seleccionado por su evaluación en texto completo. El flujograma del proceso de selección se presenta en la figura 3.

Figura 3. Flujograma del proceso de selección de los estudios: CPK vs. Pruebas moleculares

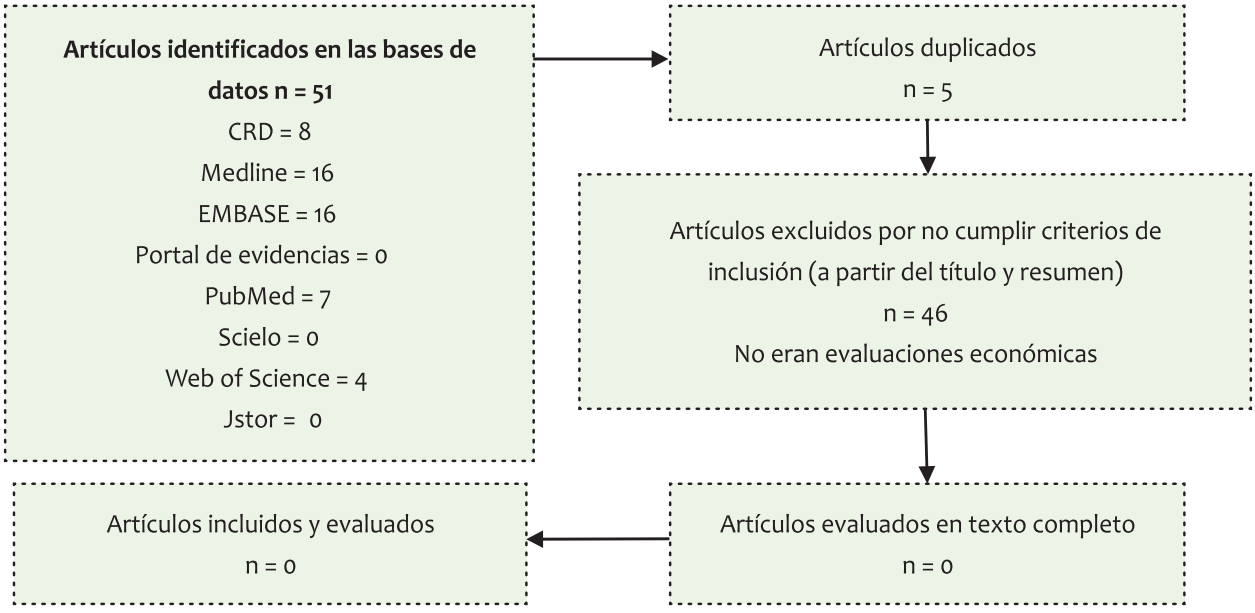


Tratamiento con esteroides

Las preguntas priorizadas de la GPC relacionadas con el uso de esteroides se relacionaban con estrategias intermitentes comparadas con continuas, y su uso temprano en pacientes sin debilidad comparado su inicio en pacientes con debilidad. Debido a que las preguntas abordan el uso de esteroides, se estructuró un solo protocolo de búsqueda utilizando términos generales relacionados con su utilización.

Las búsquedas recuperaron 51 artículos, 5 duplicados, 46 fueron revisados por título y resumen. De estos ninguno cumplía los criterios de inclusión ya que no eran evaluaciones económicas, ni hacían referencia a ningún concepto de costo efectividad o relacionados. Por esto no se encontró ningún trabajo que abordara la pregunta. El flujograma del proceso de selección se presenta en la figura 4.

Figura 4. Flujograma del proceso de selección de los estudios: Tratamiento con esteroides

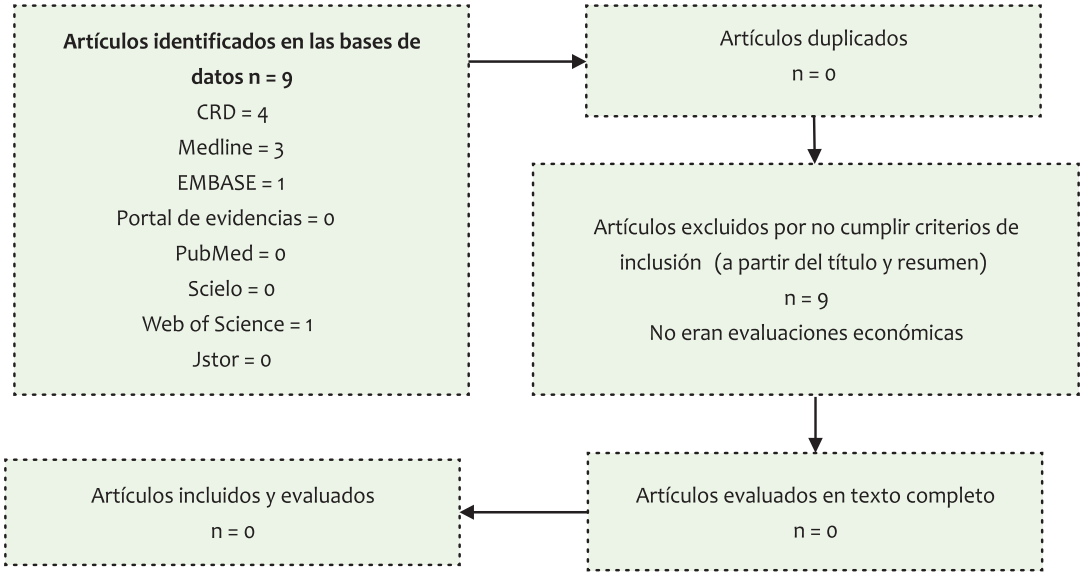


Tratamiento con esteroides comparado con ataluren

Relacionados con el uso de esteroides, el GDG priorizó como alta la pregunta sobre el tratamiento con prednisona comparado con ataluren.

Las búsquedas recuperaron 9 artículos, sin duplicados, los cuales se revisaron en título y resumen. De estos ninguno cumplía los criterios de inclusión ya que no eran evaluaciones económicas, ni hacían referencia a ningún concepto de costo efectividad o relacionados. Por esto no se encontró ningún trabajo que abordara la pregunta. El flujograma del proceso de selección se presenta en la figura 5.

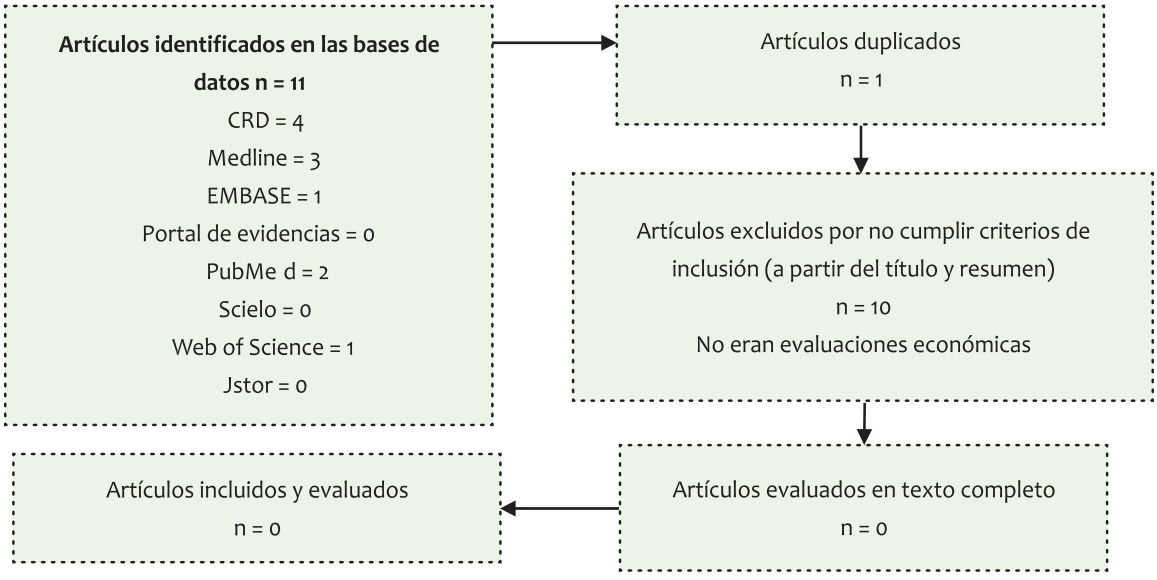
Figura 5. Flujograma del proceso de selección de los estudios: Esteroides vs. Ataluren



Tratamiento con células madre

El GDG priorizó el tratamiento con células madre para pacientes con DMD, ya que es una alternativa novedosa que puede generar un cambio tanto en la práctica clínica como en los costos del sistema de salud. La búsqueda recuperó 11 artículos, 1 duplicado. Los 10 textos revisados en título y resumen, fueron excluidos porque no eran evaluaciones económicas, ni hacían referencia a ningún concepto de costo efectividad o relacionados. Por esto, ninguno fue seleccionado por su evaluación en texto completo. El flujograma del proceso de selección se presenta en la figura 6.

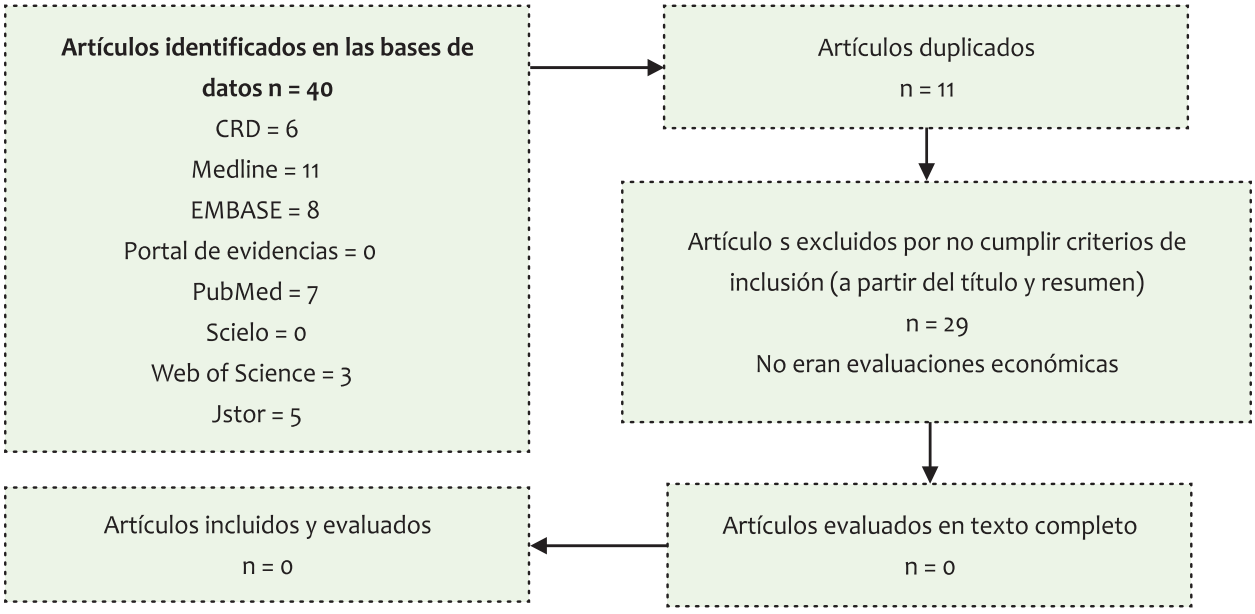
Figura 6. Flujograma del proceso de selección de los artículos: Células madre



Uso de silla de ruedas eléctrica

Por último, el GDG priorizó como alta la utilización de la silla de ruedas eléctrica comparada con la manual. La búsqueda recupero 40 artículos, 11 duplicados. 29 textos se revisaron por título y resumen y todos fueron excluidos porque no eran evaluaciones económicas, ni hacían referencia a ningún concepto de costo efectividad o relacionados. Por esto, ninguno fue seleccionado por su evaluación en texto completo. El flujograma del proceso de selección se presenta en la figura 7.

Figura 7. Flujograma del proceso de selección de los estudios: Silla de ruedas eléctrica



Metodología del estudio económico

La metodología del presente estudio económico se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de la literatura y la guía metodológica en su componente económico. En dicha guía se especifican los elementos que permiten enmarcar la evaluación económica en un contexto de salud y población especifica.

Población objetivo: La población objeto de estudio son pacientes con sospecha de DMD o DMB a partir de signos y síntomas clínicos, electromiografía sugestiva y un valor de la CPK alta[1]. Se excluyeron pacientes con una historia familiar de distrofias para la cual la mutación haya sido estudiada, ya que para éstos la elección de diagnóstico es el examen de mutaciones puntuales en el exón que ya se había identificado previamente en su familiar. Adicionalmente, se excluyeron del análisis portadoras de la enfermedad y pacientes prenatales, ya que no hacían parte del alcance de la guía ni del análisis económico desarrollado.

***Alternativas de comparación*:** Se consideraron las siguientes técnicas diagnósticas.

- **IHQ**: incluye el análisis de tinción y la biopsia muscular abierta a partir de la cual se extrae las muestras de tejido necesarias para realizar la prueba.

1 Se entiende que la sospecha de DMD o DMB a partir de signos y síntomas clínicos, y los valores específicos que definen a la CPK alta, se encuentran detallados en las recomendaciones clínicas de esta guía.

- **WB**: incluye la cuantificación de las proteínas y la biopsia muscular abierta a partir de la cual se extrae las muestras de tejido necesarias para realizar la prueba.
- **PCR Multiplex**: se consideró la prueba de 32 exones, debido a que es la única prueba para la cual se tiene evidencia a nivel local. Sin embargo los datos de costos no corresponden a la prueba de 32 exones, debido a que no se encuentra disponible en el mercado.
- **MLPA**: abarcando los 72 exones del gen de la distrofina
- **Secuenciación completa del gen**: no se consideraron las llamadas pruebas de secuenciamiento de siguiente generación (17-18) ya que aún están en etapas experimentales.

Las pruebas diagnósticas anteriores se abordaron a través de diferentes cursos de acción reflejando los algoritmos de decisiones de la literatura (19-21) y las principales ventajas de las pruebas moleculares. Dichos cursos de acción son explicados más adelante en los modelos de decisiones. También fueron analizadas en solitario con el fin de determinar cuál sería la técnica más costo efectiva.

***Perspectiva*:** Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica, se asumió la perspectiva del SGSSS, en donde se tuvieron en cuenta los costos médicos directos asociados al uso de las alternativas consideradas.
***Horizonte temporal*:** Se estableció un horizonte temporal acorde a la duración de las pruebas diagnósticas. En general, se espera que el periodo que comprende desde la toma de las muestras hasta el análisis de resultados no sobrepase el mes, por lo que no tendría sentido la modelación del largo plazo[2].

***Tasa de descuento*:** Debido a que el horizonte temporal es menor a un año, no se aplicó tasa de descuento ni para costos ni para consecuencias.

***Desenlace en salud elegido*:** Se decidió establecer el desenlace en salud de la evaluación económica como el porcentaje de diagnósticos correctos de cada curso de acción considerado. A pesar de que este es un desenlace intermedio que no necesariamente puede ser relevante para el paciente y el tomador de decisiones, no se encontró evidencia clínica para establecer un vínculo entre las pruebas diagnósticas y un desenlace final relacionado con mortalidad o morbilidad.

***Tipo de evaluación económica*:** El tipo de evaluación económica se estableció al analizar los resultados de la revisión sistemática de la literatura clínica, la cual indicó que las pruebas de IHQ y WB tienen un 100% de sensibilidad y especificidad para pacientes con DMD; es decir, son completamente precisas para identificar la enfermedad o descartarla en pacientes sanos o con otro tipo de distrofinopatias no ligadas a mutaciones en el Xp21. Lo anterior implica que para este tipo de distrofia no existen falsos positivos o negativos asociados al diagnóstico, por lo que las técnicas IHQ y WB son usadas como métodos confirmatorios de la enfermedad.

Por lo anterior, se decidió realizar un análisis de minimización de costos para la DMD, debido a que en el modelo explicado más adelante, todos los pacientes terminan bien diagnosticados. Este tipo de análisis es

2 Es posible que algunos casos dicho proceso se extienda algunos meses. Sin embargo en cualquier caso si el proceso de diagnóstico no supera el año y los beneficios no se mantienen en el tiempo, no sería necesario modelar el largo plazo.

una evaluación económica parcial en el cual se cuantifican todos los recursos asociados a alternativas para las cuales se ha evidenciado que tienen el mismo efecto en el desenlace en salud elegido (22).

Por otro lado, se evidenció que la prueba IHQ si tiene un porcentaje de falsos negativos para la DMB; es decir, pacientes que tenían la enfermedad pero que la prueba arrojaba un resultado negativo. Sin embargo, muchos estudios tienen como población objetivo pacientes con DMD o DMB y no presentan sus resultados por separado para cada tipo de distrofia (especialmente en las investigaciones sobre MLPA y secuenciación). Por esto, se decidió realizar un análisis de costo efectividad, abordando el desenlace en salud explicado anteriormente, para DMD o DMB conjuntamente. No se encontró evidencia suficiente para realizar un análisis para la DMB por separado.

***Modelos de decisiones*:** A partir de lo explicado anteriormente, se construyó un modelo de decisiones para realizar el análisis de minimización de costos para la DMD, y otro para llevar a cabo el análisis de costo efectividad de la DMD o DMB de manera conjunta. Ambos modelos reflejan los algoritmos diagnósticos de la literatura (19-21) discutidos por el GDG en la elaboración de las recomendaciones de las preguntas clínicas de la GPC. Es importante recalcar que se excluyó del análisis el diagnóstico de portadoras y el prenatal, los cuales, a pesar de que son altamente importantes, no se consideraron dentro del foco de la guía ni de este estudio económico.

Las pruebas moleculares tienen la ventaja de que no son invasivas (no requieren la realización de un procedimiento quirúrgico), y la extracción de la muestra y su análisis no es tan complicado como en las técnicas IHQ y WB. Sin embargo, estos últimos métodos continúan siendo el estándar de oro en los estudios identificados en la literatura, por lo que se consideran pruebas confirmatorias de la enfermedad. Así, en un paciente para el cual se realice alguna prueba molecular, se recomienda confirmar su diagnóstico mediante la técnica de IHQ o de WB en caso de que el resultado sea negativo.

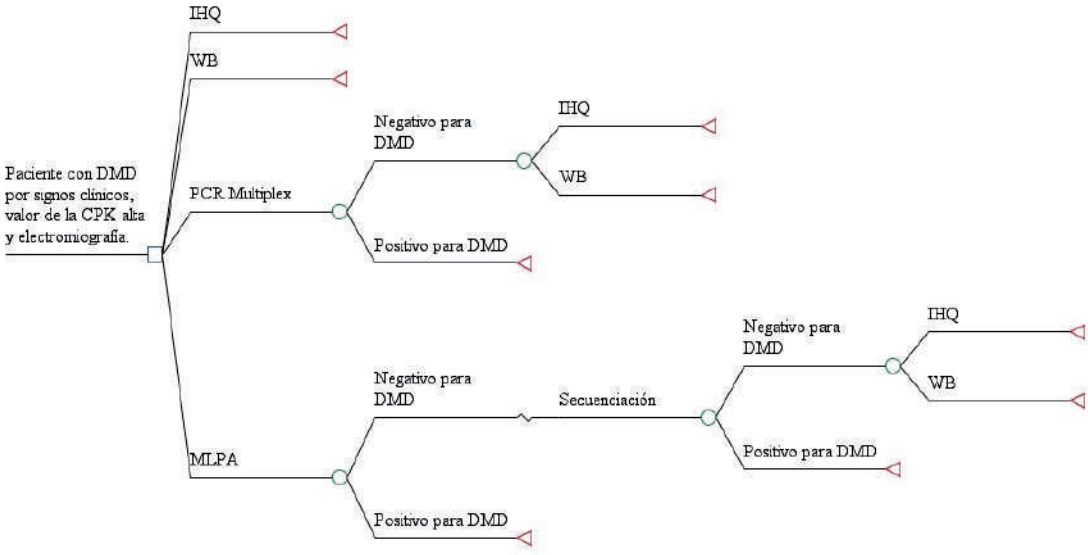
El GDG decidió construir diferentes cursos de acción en donde las pruebas moleculares se abordan como métodos iniciales de diagnóstico, y en los casos para los cuales se tenga un resultado negativo, la enfermedad se confirma con IHQ o WB. Con esto, se construyó un algoritmo de decisiones escalonado para evaluar la utilidad de las pruebas moleculares de realizar el diagnóstico sin tener que llevar al paciente a procedimientos invasivos. La secuenciación completa del gen siempre se considera posterior a la MLPA cuando ésta resulta negativa.

En los árboles de decisiones (figuras 8, 9, 10), el cuadrado representa el nodo de decisión inicial: a su derecha se encuentran las alternativas que se comparan. Los círculos representan situaciones en las que pueden ocurrir diferentes eventos de manera probabilística. Por último, los triángulos indican el final de los eventos y que tienen asociados unos costos y desenlaces respectivos. Estos modelos permiten combinar la mejor evidencia disponible respecto a la efectividad de las intervenciones y los costos de cada una de las alternativas estudiadas.

Específicamente, en el modelo de DMD (figura 8) se consideran cuatro cursos de acción alternativos o estrategias: i) IHQ, ii) WB, iii) PCR Multiplex y para los casos en los que se tenga un resultado negativo se realiza IHQ o WB para confirmar el diagnóstico, iv) MLPA y para los casos en los que el resultado sea negativo,

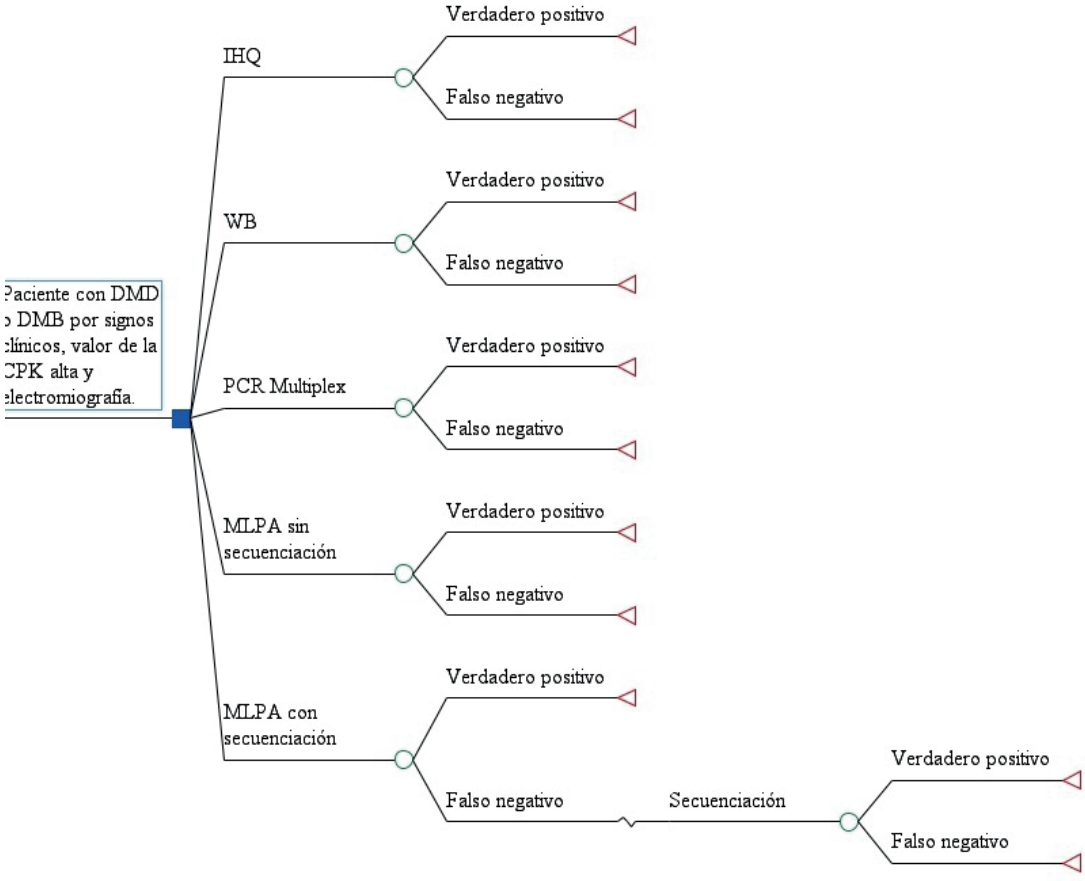
se lleva a cabo la secuenciación completa del gen. Finalmente, en los casos en los que la secuenciación arroje un resultado negativo, se realiza IHQ o WB para confirmar el diagnóstico. En adelante se asume que cuando se hable de las "estrategias" PCR Multiplex y MLPA, estás se entenderán como los cursos de acción que incluyen las pruebas confirmatorias, mientras que cuando se mencionen como "técnica" solo se tratará de las pruebas diagnóstica en solitario.

Figura 8. Modelo de decisiones para el análisis de minimización de costos en la DMD



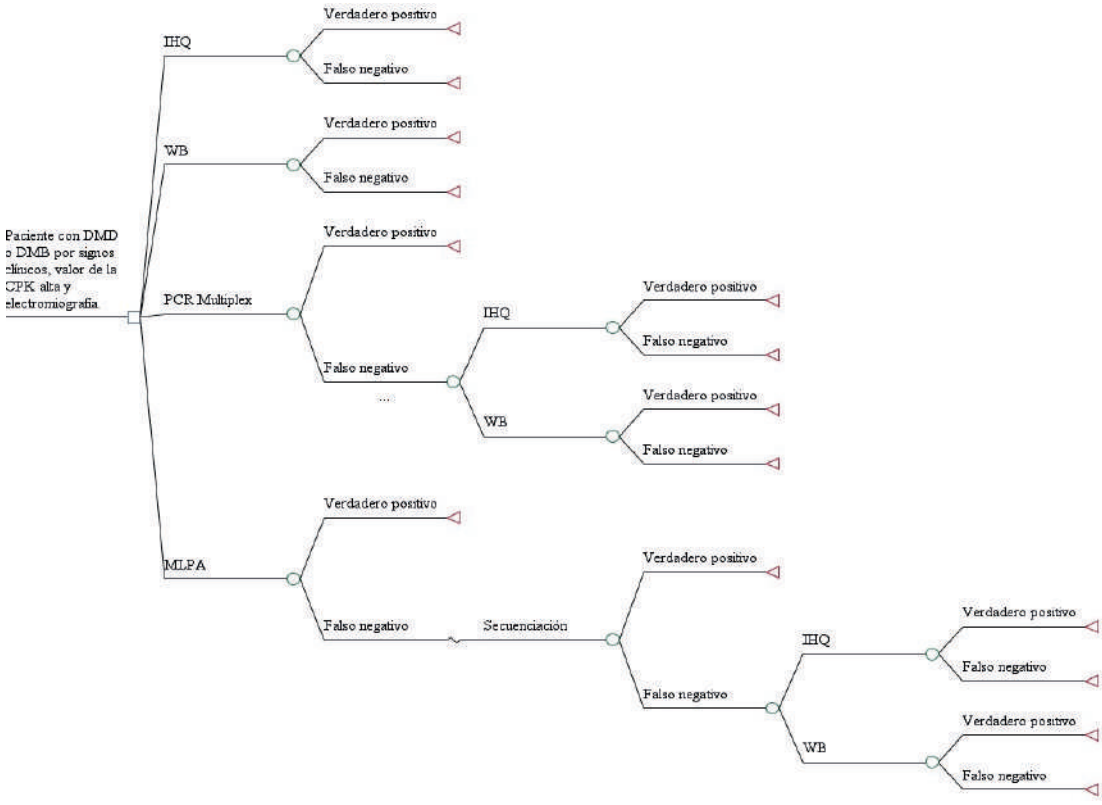
En el modelo de DMD o DMB (figura 9) se consideran los mismos cursos de acción, pero se tuvieron en cuenta los verdaderos positivos y falsos negativos del diagnóstico con las técnicas IHQ, WB o pruebas moleculares. Un falso negativo implica que la prueba indica ausencia de enfermedad cuando en realidad el paciente si la tiene. No se incluyeron verdaderos negativos o falsos positivos debido a que todas las pruebas tienen una precisión completa para determinar ausencia de la enfermedad; es decir, una especificidad del 100%.

Figura 9. Modelo de decisiones para el análisis de costo efectividad en la DMD o DMB



Adicionalmente, para el análisis de costo efectividad, el GDG consideró pertinente realizar una comparación entre las técnicas de manera individual. Así, cada una de las pruebas diagnósticas ya no se abordaría como estrategias o cursos de acción, sino como técnicas evaluadas en solitario. Lo anterior permite dilucidar la costo efectividad de las pruebas de manera independiente, así como incluir escenarios en los que no se tenga disponible una o varias de las técnicas diagnósticas consideradas. Únicamente se incluyó la posibilidad de realizar secuenciación posterior a un falso negativo con MLPA, ya que para esta técnica sólo existe información condicional, por lo que no es posible abordarla como una alternativa independiente. Para realizar el análisis anterior se construyó otro modelo de decisiones, presentado en la figura 10.

Figura 10. Modelo de decisiones para el análisis de costo efectividad de DMD o DMB considerando las técnicas en solitario



***Información sobre efectividad*:** La información de efectividad se extrajo de la revisión sistemática realizada por el GDG para las preguntas clínicas asociadas a las alternativas diagnósticas consideradas. Las estrategias de búsqueda, los criterios de selección de los artículos para construir el cuerpo de la evidencia y la evaluación de la calidad de los trabajos incluidos se presentan en el análisis que apoya la recomendación clínica.

En general, ninguno de los estudios identificados estudiaba las características operativas de las pruebas diagnósticas. Todos eran series de casos centrados en estudiar la frecuencia de la presencia o ausencia de la enfermedad en pacientes con sospecha de DMD o DMB. Pocos estudios analizaron controles, los cuales incluyeron pacientes sanos o con otro tipo de distrofinopatias no ligadas al Xp21 (23-26), encontrando resultados negativos de la enfermedad para toda la muestra. Lo anterior implica que todas las pruebas consideradas tienen un 100% de especificidad, por lo que son capaces de descartar el diagnóstico de DMD o DMB en todos los controles.

Igualmente, únicamente un estudio presentó probabilidades condicionales para la IHQ cuando la PCR Múltiplex resultó negativa (24) o cuando la MLPA más secuenciación arrojó un resultado negativo (26). Sin embargo, estos datos no fueron considerados para el análisis debido al poco tamaño de la muestra y la

forma como se determinaron los pacientes elegibles para la IHQ después de pruebas moleculares. Por lo tanto, las probabilidades de encontrar un verdadero positivo o falso negativo con WB e IHQ condicionadas al resultado negativo de las pruebas moleculares se consideraron igual a las de sus probabilidades iniciales. La única investigación en el contexto colombiano analiza la frecuencia de deleciones con PCR Múltiplex de 32 exones (12, 27), encontrando solo un 32% dentro y fuera de los Hot Spots para pacientes con DMD o DMB. El trabajo concluye que en Colombia es posible tener un porcentaje de duplicaciones y mutaciones puntuales más alto que en otros países, debido a la baja frecuencia de deleciones encontradas, lo cual es compatible con lo encontrado en otros países latinoamericanos. Sin embargo, este trabajo también presenta algunas limitaciones como la falta de referencia de un estándar de oro y la posible inclusión de otro tipo de distrofias para las cuales no se encontró un resultado positivo para la enfermedad.

Al analizar la evidencia, se encontró que los trabajos son altamente heterogéneos en las características de la población, criterios de selección de la muestra y el número de exones analizados (para los que estudiaban la PCR Múltiplex). Adicionalmente, muchos de los estudios de pruebas moleculares centraban su atención en el tipo de mutación encontrada (deleciones, duplicaciones, mutaciones puntuales) y no diferenciaban los datos entre pacientes con DMD o con DMB. Lo anterior se presentó en todas las investigaciones que estudiaban la MLPA y la secuenciación, por lo que en este caso no fue posible cuantificar los resultados para cada distrofia por separado.

Por lo anterior, el GDG consideró la necesidad de realizar un filtro adicional antes de realizar una síntesis cuantitativa de los datos encontrados, con el fin de excluir los estudios con mayores debilidades metodológicas o que tuvieran poca compatibilidad con los demás. Para realizar dicho filtro se tuvo en cuenta el tamaño de la muestra, que el trabajo realizara una clasificación clara y estandarizada de los pacientes, que no existiera relación o historia familiar entre los pacientes, y que usaran un comparador lo más completo posible (no solo el criterio clínico como estándar).

Con este filtro se eligieron los estudios para calcular la probabilidad de que un paciente tenga un resultado positivo o negativo para la enfermedad con las diferentes pruebas abordadas para los dos modelos de decisiones planteados (12, 23-41). Las probabilidades utilizadas se presentan en la Tabla 28.

La probabilidad para la PCR Múltiplex en el caso base se asumió a partir de los datos para el contexto colombiano, debido a que es la única evidencia que se tiene para el medio local. En el análisis de sensibilidad se consideró las frecuencias encontradas en los estudios internacionales. Para sintetizar la evidencia internacional se aplicaron los filtros anteriormente mencionados, y excluyendo los estudios que analizaran menos de 30 exones o que no especificaran su número. Lo anterior debido a que no se consideró adecuado realizar una comparación con el dato colombiano para PCR Múltiplex que usara un número de exones significativamente diferente.

Algunos trabajos fueron incluidos a pesar de que tenían un porcentaje de pacientes con historia familiar, debido a que ese porcentaje era muy bajo respecto al total de la muestra, y daban información valiosa y única para los modelos de decisiones. Finalmente, no se encontró información para la secuenciación diferenciada para DMD y DMB, por lo que se asumió la misma probabilidad para todos los modelos.

Tabla 28. Probabilidades de transición usadas en los modelos

Prueba diagnóstica	Variable	Valor	Fuente
Análisis de minimización de costos para DMD			
PCR Múltiple (caso base)	Negativo para DMD	0.7083	Fonseca, 2009; Silva, 2004
	Positivo para DMD	0.2917	
PCR Múltiple (estudios internacionales)	Negativo para DMD	0.4122	Freund, 2007; Sura, 2008
	Positivo para DMD	0.5878	
MLPA	Negativo para DMD	0.2795	Yang, 2013; Zeng, 2008
	Positivo para DMD	0.7205	
Secuenciación	Negativo para DMD	0.0909	Hwa, 2008; Kohli, 2010; Yang, 2013
	Positivo para DMD	0.9091	
Análisis de costo efectividad para DMD o DMB			
WB	Verdaderos positivos	1	Bushby, 1993; Nicholson, 1990; Nicholson, 1993
	Falsos negativos	0	
IHQ	Verdaderos positivos	0.995	Bushby, 1993; Freund, 2007; Muntoni, 1993; Nicholson, 1990; Nicholson, 1993; Wang, 2011; Werneck, 2001
	Falsos negativos	0.005	
PCR Múltiple (caso base)	Verdaderos positivos	0.3226	Fonseca, 2009; Silva, 2004
	Falsos negativos	0.6774	
PCR Múltiple (estudios internacionales)	Verdaderos positivos	0.5966	Dastur, 2008; Freund, 2007; Janssen, 2005; Murugan, 2010; Sura, 2008
	Falsos negativos	0.4034	
MLPA	Verdaderos positivos	0.6844	Chen, 2013; Hwa, 2007; Hwa, 2008; Kohli, 2010; Lai, 2006; Murugan, 2010; Yang, 2013; Zeng, 2008
	Falsos negativos	0.3156	
Secuenciación	Verdaderos positivos	0.9091	Hwa, 2008; Kohli, 2010; Yang, 2013
	Falsos negativos	0.0909	

Adicional a las probabilidades anteriores, se determinó el porcentaje de pacientes para los cuales se confirma la enfermedad con IHQ o con WB cuando las pruebas moleculares resultan negativas. No se encontraron estudios que cuantificaran esta probabilidad o frecuencia de uso, por lo que se asumió en un 50%, modificando su valor en los análisis de sensibilidad.

***Información sobre costos*:** Con el fin de determinar los costos por paciente asociados a cada una de las pruebas diagnósticas, se realizó el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos asociados a las distintas alternativas de los modelos de decisiones. Los elementos del costeo fueron discutidos y validados tanto por los expertos del GDG como por el ente gestor e interventor.

Para la determinación de los costos asociados a las pruebas, se realizó inicialmente una búsqueda de las principales fuentes de información, como lo son el Manual Instituto de Seguros Sociales (ISS) 2001 y la base de datos de los Registros Individuales de Prestación de Servicios de Salud (RIPS), en las cuales no se encontró consignado el valor de ninguna de ellas. Seguidamente, se realizó una consulta formal al Ministerio de Salud y Protección Social, a través del Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud (IETS), en la cual se manifiesta que la Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud no cuenta con información al respecto, y se sugiere consultar directamente con las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud. Como última medida entonces, se solicitó directamente a los laboratorios la cotización de cada una de las pruebas que tienen disponible para su realización en el país. De este modo, el costo por prueba se calculó como el promedio del precio de realización anunciado por cada laboratorio, en el caso de las pruebas que son ofrecidas por más de uno. En Tabla 29 se presentan los valores promedios para cada prueba y los laboratorios que ofrecen el servicio y suministraron la información.

Tabla 29. Precios promedio de las pruebas diagnósticas

Prueba	Valor
IHQ	$ 1.779.800
WB	$ 656.000
PCR Multiplex	$ 350.000
MLPA	$ 1.838.333
Secuenciación completa del gen	$ 7.477.500

Posteriormente, se identificaron otros recursos necesarios para llevar a cabo cada una de las pruebas abordadas. En el caso de la PCR Múltiplex, MLPA y Secuenciación, únicamente se requiere una muestra de sangre sin la necesidad de procedimientos adicionales. Este dato se consultó a un laboratorio local, dando como referencia un costo de $8.917.

Las pruebas de IHQ e WB, requieren de la realización de una biopsia para la obtención de la muestra. Para su valoración, se tomó en cuenta el Manual del ISS 2001, con el fin de establecer el costo de los procedimientos indicados en la realización de una biopsia muscular. Se consideraron la valoración de la consulta pre-quirúrgica y pre-anestésica (consultas requeridas para la población infantil), la realización de la biopsia muscular, y la consulta posterior con un médico especialista para su lectura y análisis de resultados.

Como el costo de biopsia de tejidos blandos se encuentra denominado en Unidades de Valor Real (UVR) (50 UVR, artículo 17 del Manual Tarifario ISS 2001), se determinaron los costos asociados de cirujano general y del anestesiólogo, usando la transformación monetaria sugerida en el manual (artículo 59). Adicionalmente, se determinó el costo asociado a la sala de cirugía, también con la transformación monetaria sugerida (artículo 77). Todos los insumos necesarios para la toma de la muestra de la biopsia están incluidos en las tarifas de este servicio[3]. Para la valoración del costo asociado al médico encargado de hacer lectura de la

3 Incluye la máscara para anestesia.

biopsia se tomó como referencia el valor de la consulta ambulatoria de medicina especializada. Finalmente, todos los valores obtenidos a partir del manual del ISS se ajustaron con un 30% adicional sugerido por la guía metodológica (Tabla 30).

Tabla 30. Valoración de la toma de la muestra y lectura de la biopsia muscular

Ítem	ISS	ISS + 30%
Consulta pre-anestésica	$ 6.215	$ 8.079
Consulta pre-quirúrgica	$ 6.215	$ 8.079
Sala de cirugía	$ 48.000	$ 62.400
Cirujano general	$ 18.000	$ 23.400
Anestesiólogo	$ 55.605	$ 72.286
Consulta especialista	$ 6.215	$ 8.079
Total		**$ 182.325**

Por último, debido a la importancia del costo de la biopsia muscular y la lectura de la misma, se realizó una búsqueda en los RIPS con el fin de comparar las tarifas obtenidas del ISS. Se estimó un costo promedio de $ 212.134 por biopsia realizada y de $ 24.072 por consulta por especialista realizada.

A partir de la información anteriormente mencionada, se construyeron los costos totales para cada alternativa, los cuales están compuestos por el valor de la toma de la muestra (de sangre o biopsia muscular), de la prueba diagnóstica y de la lectura de los resultados por un médico especialista (Tabla 31).

Tabla 31. Costos totales por estrategia diagnóstica

Estrategia	Costo
1. IHQ	$ 1.962.125
2. WB	$ 838.325
3. PCR Multiplex	$ 366.996
4. MLPA	$ 1.855.329
5. Secuenciación	$ 7.494.496

***Medición de la relación entre costos y beneficios*:** La forma más común para medir la relación entre costos y beneficios en casos de no dominancia es mediante la Relación Incremental de Costo Efectividad (RICE), dada por la siguiente expresión:

$$\text{Relación Incremental de Costo efectividad} = \Delta C/\Delta E = (Ci-Cj)/(Ei-Ej)$$

Donde el numerador representa el costo incremental de la alternativa i comparada con una alternativa j y el denominador la efectividad incremental en la unidad seleccionada. Esta razón indica el costo adicional por cada unidad adicional de ganancia en efectividad.

La RICE se calcula fácilmente cuando se evalúan dos alternativas, y se compara con un umbral de costo efectividad (λ), que representa el costo de oportunidad de un decisor con un presupuesto fijo, de desplazar otros programas y servicios de salud con el fin de liberar los recursos necesarios para financiar la nueva tecnología. Una nueva intervención se considera costo efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la RICE<λ (42).

La definición de λ es un tema controversial, sobre todo en países de bajo y medio ingreso, en donde aún no se tiene una regla clara. Sin embargo, su definición explícita es necesaria para promover la toma de decisiones en salud de manera consistente e informada (43). Entre los diferentes métodos para definir el umbral, se ha extendido un enfoque de capital humano, a partir de la recomendación de la OMS (44), la cual indica considerar una tecnología como "muy costo efectiva" si su RICE es menor a una vez el PIB per cápita del país, y como "costo efectiva" si es menor a tres veces el PIB per cápita. Siguiendo esta recomendación, en Colombia para el año 2013 se tendría un umbral $14.998.181 (PIB per cápita) para tecnologías "muy costo efectivas", y de $44.994.542 (3 veces el PIB per cápita) para alternativas "costo efectivas"[4].

A pesar de que la comparación de la RICE con λ es la regla de decisión más usada en evaluación económica, se han evidenciado diferentes limitaciones: interpretación de valores negativos, tiende a infinito cuando la efectividad incremental tiende a cero, toma de decisiones cuando se consideran múltiples alternativas, cálculo de simulaciones de Monte Carlo no paramétricas, entre otras (45-46). Por esto, se desarrolló el Beneficio Neto (BN), el cual es una linealización de la RICE, y evita los problemas mencionados (47).El BN puede ser construido de dos formas equivalentes y con idéntica interpretación:

$$\textit{Beneficio Monetario Neto} = \Delta E * \lambda - \Delta C$$

$$\textit{Beneficio Neto en Salud} = \Delta E - \Delta C/\lambda$$

Específicamente, la alternativa con mayor BN es la que se considera como costo efectiva.

Adicional a las ventajas mencionadas anteriormente, se puede demostrar que la diferencia entre dos BN promedio es igual BN incremental entre ambas (46). Lo anterior se presenta en las siguientes ecuaciones, considerando dos alternativas i y j.

$$BNi\ Promedio = E_i * \lambda - Ci$$

$$BNj\ Promedio = E_j * \lambda - C_j$$

$$BN_i - BN_j = \Delta BN$$

4 PIB per cápita a precios corrientes extraído de la información disponible en la página web del Banco de la República de Colombia.

Lo anterior implica que con el enfoque del BN es mucho más fácil determinar la alternativa costo efectiva cuando se consideran múltiples cursos de acción, como es el caso de este estudio económico, ya que sólo se debe calcular el BN promedio para cada alternativa, y elegir como costo efectiva la que tenga un mayor valor.

***Análisis de sensibilidad*:** Para tener en cuenta la incertidumbre en los modelos se realizaron análisis determinísticos de una y dos vías. Se realizó un análisis univariado alrededor del costo de la prueba WB, en la frecuencia de uso de WB o IHQ como prueba confirmatoria de la enfermedad y en las probabilidades de encontrar resultados positivos para la enfermedad con PCR Múltiplex y MLPA. Adicionalmente se construyeron análisis de dos vías modificando las probabilidades de encontrar mutaciones y los costos de las pruebas MLPA y secuenciación.

A pesar de que la guía metodológica recomienda realizar análisis de sensibilidad probabilístico, para este caso no fue posible debido a la limitación de los datos, especialmente los de costos. Al contar con pocas fuentes de información para las pruebas diagnósticas consideradas, no fue posible la construcción de distribuciones de probabilidad (necesarias para realizar el análisis probabilístico) que reflejaran de manera adecuada la incertidumbre alrededor de dichas variables.

Resultados

Minimización de costos para el diagnóstico de la DMD

En el caso base, la estrategia de WB aparece como la alternativa menos costosa, con un valor esperado de $838.325 por diagnóstico correcto, seguido de las estrategias de PCR Multiplex, IHQ y MLPA, con costos de $1.358.776, $1.962.125 y $3.985.616, respectivamente. El resultado es sensible a cambios en el costo de la técnica de WB (Tabla 32), y en la probabilidad de encontrar deleciones con la técnica de PCR Multiplex (Tabla 33).

Tabla 32. Análisis de sensibilidad del costo de la técnica WB

WB	Estrategia	Costo por paciente
838.325	IHQ	$1.962.125
	WB	$838.325
	PCR Multiplex	$1.358.776
	MLPA	$3.985.616
1.644.164	IHQ	$1.962.125
	WB	$1.644.164
	PCR Multiplex	$1.644.165
	MLPA	$3.995.854

El costo de la técnica de WB se varió hasta el punto en que su valor fue igual a la siguiente estrategia diagnóstica menos costosa, de éste modo, el costo tendría que ser superior a $1.644.164 (incluyendo la biopsia) para dejar de ser la opción dominante y así, PCR Multiplex se convierte en la estrategia menos costosa. Por otro lado, con respecto a la probabilidad de efectividad de la técnica PCR Multiplex, si ésta fuera del 67% como lo registra la literatura internacional, y no de 29.2% como en el caso colombiano, sería la estrategia con el menor costo esperado.

Tabla 33. Análisis de sensibilidad de la técnica PCR Multiplex

Sensibilidad PCR Multiplex	Estrategia	Costo por paciente
0.2917	IHQ	$1.962.125
	WB	$838.325
	PCR Multiplex	$1.358.776
	MLPA	$3.985.616
0.671	IHQ	$1.962.125
	WB	$838.325
	PCR Multiplex	$827.671
	MLPA	$3.985.616

La estrategia de MLPA, resultó ser la más costosa en todos los escenarios propuestos, e incluso cuando se asume una sensibilidad del 100% para la técnica MLPA (sin que sea necesaria la secuenciación) ésta solo resulta ser menos costosa que la estrategia de IHQ, pero continúa costando el doble que la estrategia de WB (Tabla 34). Finalmente cuando se asume una sensibilidad del 100% para la secuenciación, y no se hace necesario recurrir al WB ni a la IHQ como pruebas confirmatorias, los resultados no varían respecto a la mejor estrategia (Tabla 35).

Tabla 34. Análisis de sensibilidad de la técnica MLPA

Sensibilidad MLPA	Estrategia	Costo por paciente
0.7205	IHQ	$1.962.125
	WB	$838.325
	PCR Multiplex	$1.358.776
	MLPA + Secuenciación	$3.985.616
1	IHQ	$1.962.125
	WB	$838.325
	PCR Multiplex	$1.358.776
	MLPA	$1.855.330

Tabla 35. Análisis de sensibilidad de la Secuenciación

Sensibilidad Secuenciación	Estrategia	Costo por paciente
0.9091	IHQ	$1.962.125
	WB	$838.325
	PCR Multiplex	$1.358.776
	MLPA + Secuenciación	$3.985.616
1	IHQ	$1.962.125
	WB	$838.325
	PCR Multiplex	$1.358.776
	MLPA + Secuenciación	$3.950.041

Se realizó un análisis de sensibilidad de dos vías para determinar cómo afecta a los resultados la variación simultánea de los costos de la técnica de MLPA y de la secuenciación, variando ambos costos entre sus valores mínimos y máximos a partir de la consulta a los laboratorios. Aún cuando los costos alcanzaron su mínimo valor esta estrategia siguió estando dominada por las estrategias de WB y PCR Multiplex (Tabla 36).

Tabla 36. Análisis de sensibilidad costos de MLPA y secuenciación

MLPA/Secuenciación	Estrategia	Costo por paciente
$1.545.000 / $4.600.000	IHQ	$1.962.125
	WB	$838.325
	PCR Multiplex	$1.358.776
	MLPA	$2.866.274

La frecuencia de uso de las técnicas WB e IHQ como pruebas confirmatorias en caso de un resultado negativo en las pruebas moleculares es una de las variables que más incertidumbre genera, sin embargo, en el análisis de sensibilidad no mostró influir en los resultados iniciales pues WB sigue siendo la estrategia de menor costo esperado, incluso cuando la frecuencia de uso es nula y se opta por el IHQ como prueba confirmatoria (Tabla 37). En el caso de que solo se opte por el WB como prueba confirmatoria, es decir, que su frecuencia de uso sea del 100%, el costo esperado de la estrategia PCR Multiplex se acerca mucho al de la estrategia WB, convirtiéndola en la segunda mejor opción.

Tabla 37. Análisis de sensibilidad frecuencia de uso del WB

Frecuencia uso WB	Estrategia	Costo por paciente
0	IHQ	$1.962.125
	WB	$838.325
	PCR Multiplex	$1.756.770
	MLPA	$3.999.892
1	IHQ	$1.962.125
	WB	$838.325
	PCR Multiplex	$960.782
	MLPA	$3.971.340

Análisis de costo efectividad para el diagnóstico de la DMD o DMB: estrategias o cursos de acción

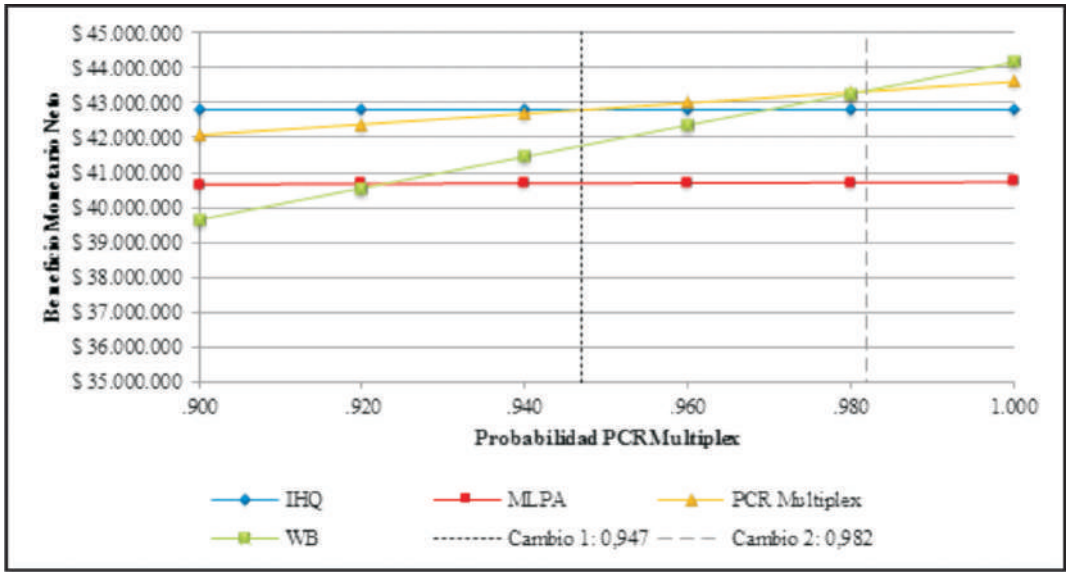
En el caso base, la estrategia WB resultó ser dominante en relación con las demás. Ésta es la estrategia diagnóstica más sensible para detectar la enfermedad (100%), seguida por MLPA (99.99%), PCR Múltiplex (99.50%) e IHQ (99.50%). De igual modo, en términos de costos, la estrategia WB es quien tiene el menor costo esperado, seguida por PCR Múltiplex, la cual es aproximadamente 1.6 veces más costosa (el costo esperado de WB es de $838.325 mientras que el de PCR Múltiplex es de $ 1.315.509). La estrategia con mayor BN es la WB con $44.156.217, seguida por la PCR Multiplex con $43.602.992. Los resultados del caso base se presentan en la Tabla 38.

Tabla 38. Razón costo efectividad incremental y beneficio neto de las alternativas

Alternativa	Costos	Costo Incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RICE	BN
WB	$ 838.325		100.00%			$ 44.156.217
PCR Multiplex	$ 1.315.509	$ 477.184	99.83%	-0.17%	-$ 281.774.086	$ 43.602.992
IHQ	$ 1.962.125	$ 1.123.800	99.50%	-0.50%	-$ 224.760.000	$ 42.807.444
MLPA	$ 4.260.763	$ 3.422.438	99.99%	-0.01%	-$ 47.719.369.661	$ 40.730.629

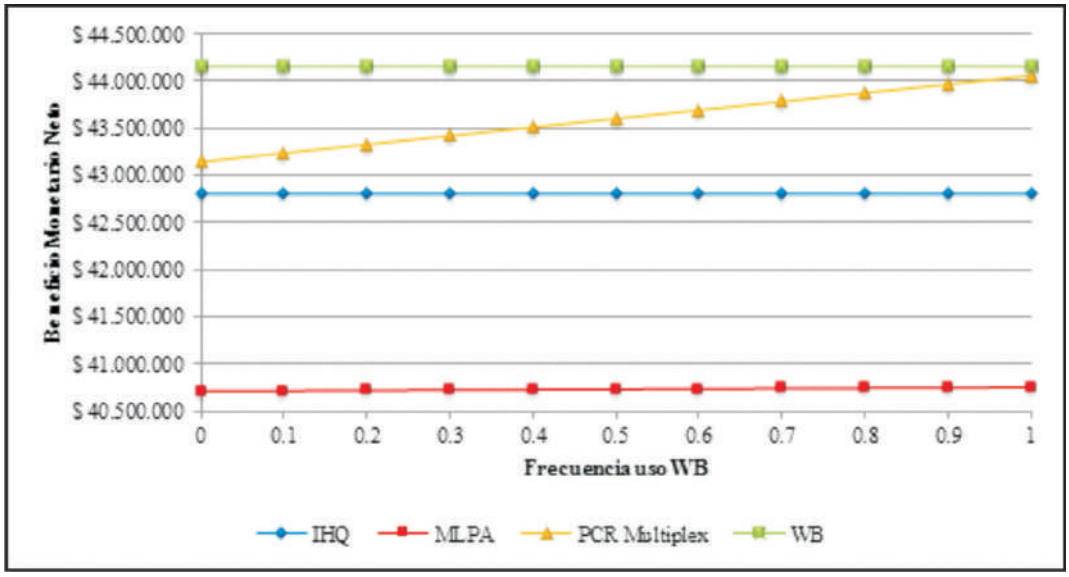
Aunque en la literatura internacional la estrategia WB reporta una sensibilidad del 100%, en Colombia, debido a lo incipiente de la técnica, a su falta de estandarización, y la poca capacitación del personal médico encargado de extraer la muestra, ésta podría ser menor. Por tal motivo, se realizó un análisis de sensibilidad con el fin de determinar a partir de qué porcentaje de efectividad la estrategia WB no sería costo efectiva. Cuando la sensibilidad de la estrategia WB está entre el 98.2% y el 94.7%, PCR Multiplex es una estrategia costo efectiva, cuando la sensibilidad es menor, IHQ es costo efectiva (figura 11). Es importante aclarar que a pesar de que la técnica PCR Multiplex cuenta con una sensibilidad muy baja (32.26%), la alta sensibilidad de las pruebas confirmatorias WB e IHQ hace posible que la efectividad esperada de la estrategia PCR Multiplex sea superior.

Figura 11. Análisis de sensibilidad de una vía: sensibilidad de la técnica WB



Por otro lado, al modificar la frecuencia de uso de las técnicas de WB e IHQ como pruebas confirmatorias, se encuentra que esta variable no afecta significativamente los resultados, por tanto, WB sigue siendo la estrategia dominante con el mayor BN (figura 12).

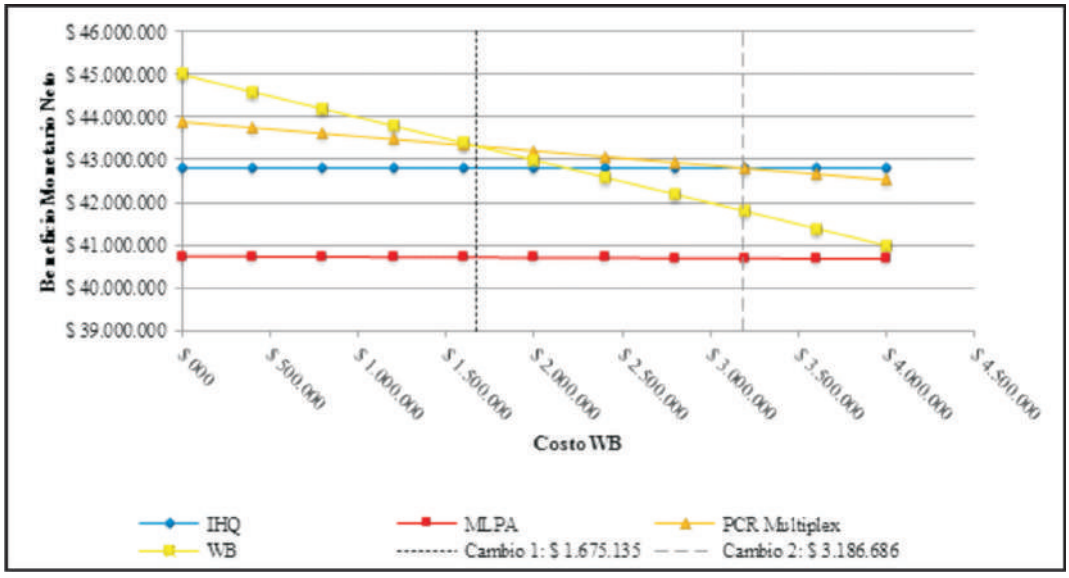
Figura 12. Análisis de sensibilidad de una vía: frecuencia uso de la técnica WB



Para determinar si la decisión de costo efectividad cambia cuando se presentan variaciones en el costo de la técnica WB, se realizó un análisis de sensibilidad de una vía, el cual se muestra en la figura 13. En ésta se observa que la estrategia WB será costo efectiva (BN mayor) siempre y cuando su costo esperado sea

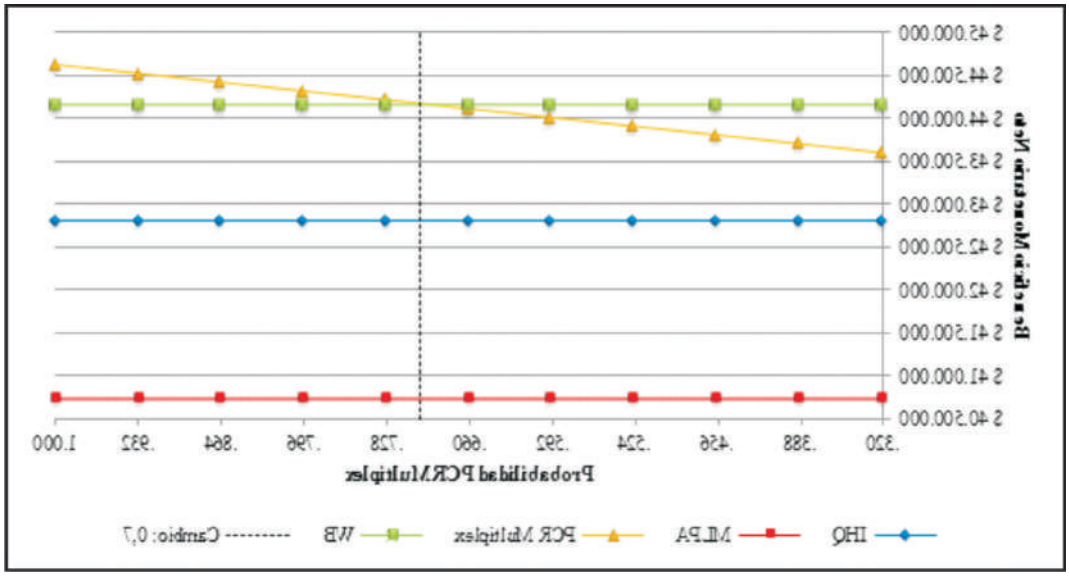
menor a $1.675.135. Una vez se supera este valor, la estrategia con mayor BN sería PCR Múltiplex. Solo en el caso extremo en el cual el costo esperado del WB es superior a $3.186.686, la estrategia costo efectiva sería la IHQ.

Figura 13. Análisis de sensibilidad de una vía: costo de la técnica WB



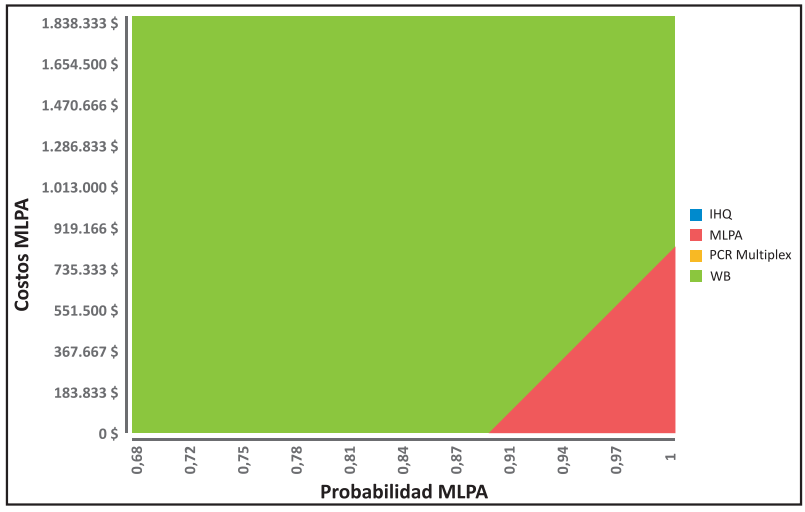
La figura 14, muestra que la estrategia WB reporta un BN mayor, hasta que la sensibilidad de la técnica PCR Multiplex es del 70%, una vez se supera este valor, la estrategia PCR Multiplex es quien reporta el BN más grande. Cabe aclarar que la sensibilidad de la técnica PCR Multiplex en los estudios internacionales no supera el 59.66%.

Figura 14. Análisis de sensibilidad de una vía: sensibilidad de la técnica PCR Multiplex



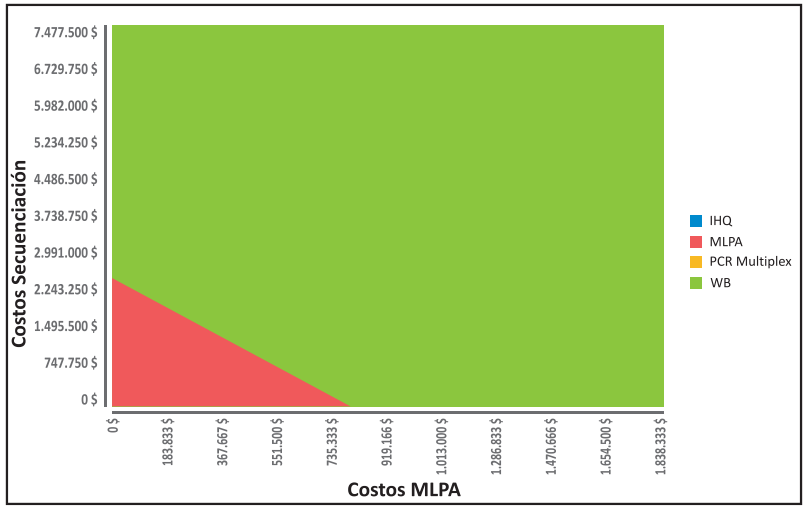
A continuación se analiza cuanto tendría que disminuir el costo esperado de la técnica MLPA y/o hasta donde tendría que aumentar su sensibilidad para que sea una estrategia costo efectiva. En la figura 15, se muestra que el costo de la técnica debe ser inferior a $ 828.000 y su sensibilidad mayor al 89% (superior a la usada en el caso base) para que sea costo efectiva. También se observa que cuando los costos de la técnica son muy bajos, la sensibilidad de la técnica debe continuar siendo superior a la del caso base.

Figura 15. Análisis de sensibilidad de dos vías: costos y efectividad de la técnica MLPA



Se realizó también un análisis de sensibilidad modificando los costos de la técnica de MLPA y de la Secuenciación. En la figura 16, se muestra la combinación de los costos que guían la decisión. Para que la estrategia MLPA sea costo efectiva, el costo de la técnica debe ser inferior a $724.500 y no incurrirse en costos para de la técnica secuenciación ó el costo de la técnica secuenciación debe ser inferior a $2.248.348 y además la técnica MLPA debe tener un costo de $0.

Figura 16. Análisis de sensibilidad de dos vías: costos de la técnica de MLPA y Secuenciación



Análisis de costo efectividad para el diagnóstico de la DMD o DMB: técnicas

En el análisis en el cual solo se consideran las técnicas, es decir, no se incluyen las pruebas confirmatorias, la técnica WB continua siendo dominante. Para los casos en los que no se tenga disponible WB, la técnica con mayor BN es IHQ con $42.807.444, seguida de la técnica de MLPA más secuenciación con $39.488.420. La PCR Múltiplex reporta el menor BN con un valor de $14.148.242. Lo anterior confirma lo expuesto anteriormente respecto al hecho que la técnica PCR Múltiplex por sí sola no es una alternativa costo efectiva, mientras que la estrategia sí lo es debido a la utilización de WB o IHQ como pruebas confirmatorias de la enfermedad. Al considerar el escenario en el que las técnicas WB e IHQ no están disponibles, por lo que la elección de la prueba diagnóstica radica entre las pruebas genéticas, la técnica con mayor BN es la MLPA más secuenciación (Tabla 39).

Tabla 39. Razón costo efectividad incremental y beneficio neto de las técnicas

Alternativa	Costos	Incremental costos	Efectividad	Efectividad incremental	RICE	BN
PCR Multiplex	$ 366.997		0.323			$ 14.148.242
MLPA	$ 1.855.330	$ 1.488.333	0.684	0.362	$ 4.113.690	$ 28.938.935
IHQ	$ 1.962.125	$ 1.595.128	0.995	0.672	$ 2.372.290	$ 42.807.444
MLPA + Secuenciación	$ 4.220.593	$ 2.258.468	0.971	-0.024	-$ 95.342.133	$ 39.488.420

En la figura 17 se cambia el costo de IHQ, el cual tendría que ser superior a $ 5.286.426 para que dicha técnica deje de ser costo efectiva. Una vez supera este valor, la técnica con mayor BN es la MLPA más secuenciación (figura 17). Para la técnica menos costosa, la PCR Multiplex, se sometió a variación su sensibilidad, desde el caso base 32% hasta el 100%. Se evidencia que la sensibilidad de la técnica tiene que ser mayor al 97% para que sea costo efectiva (figura 18).

Figura 17. Análisis de sensibilidad de una vía: costo de la técnica IHQ

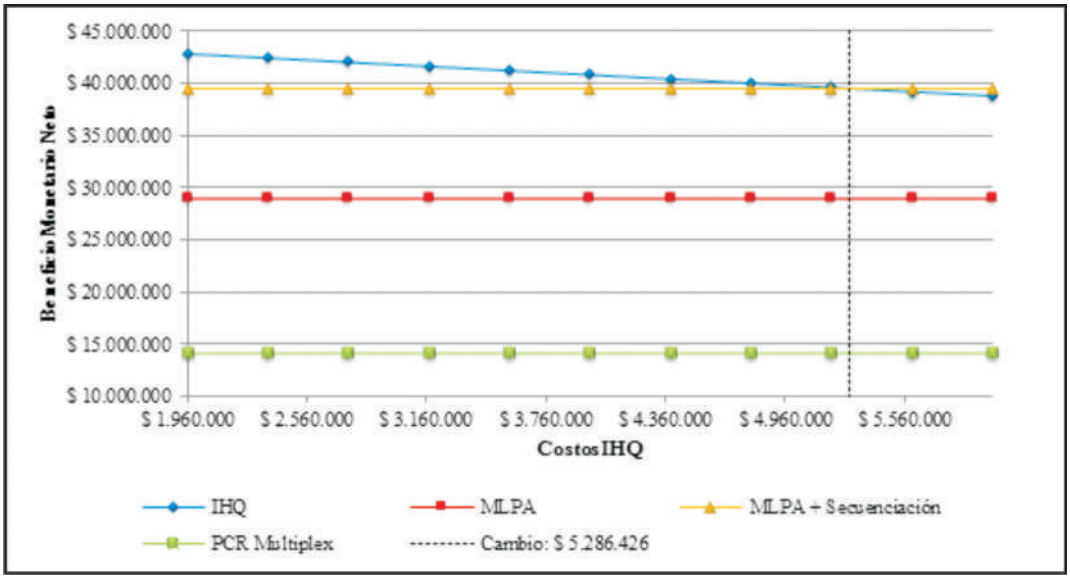
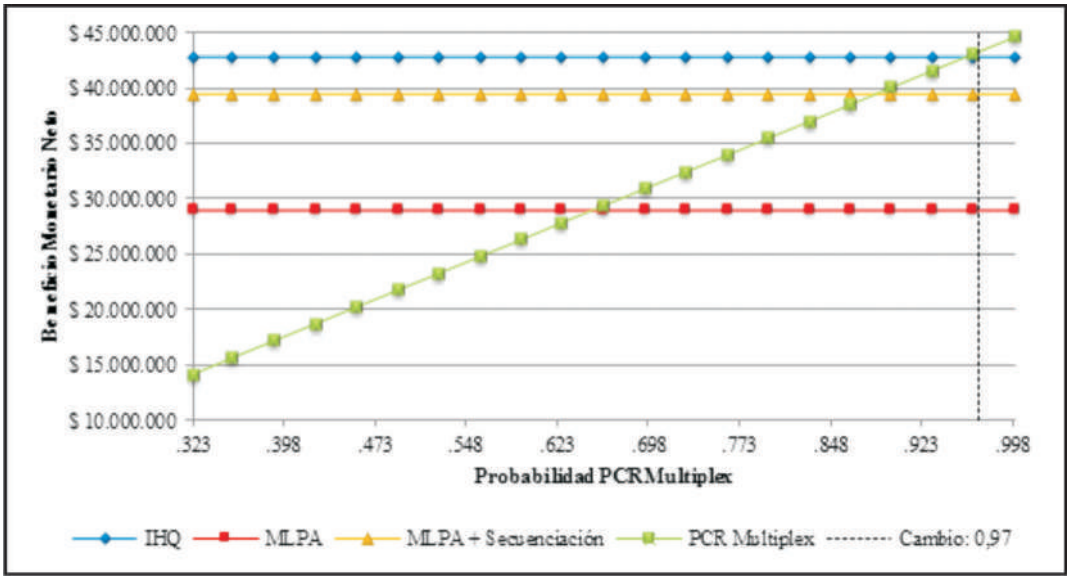


Figura 18. Análisis de sensibilidad de una vía: sensibilidad de la técnica PCR Multiplex



Conclusiones

En el análisis de minimización de costos la estrategia de WB es siempre la de menor costo esperado, incluso ante cambios en la frecuencia de uso de la técnica. Cuando el costo de la técnica supera el valor de $1.644.164 la estrategia PCR Multiplex es la de menor costo esperado. Lo mismo ocurre cuando la sensibilidad de la técnica de PCR Multiplex es del 67%. Cabe resaltar que la estrategia PCR Multiplex se ubica por encima de las demás únicamente por la capacidad diagnóstica de las pruebas confirmatorias posteriores a un resultado negativo, más no por la precisión de la técnica molecular en sí misma.

El análisis de costo efectividad muestra también que la estrategia de WB es dominante, incluso cuando se modifica la frecuencia de uso como prueba confirmatoria. El anterior resultado se mantiene cuando el costo de la técnica de WB es menor o igual a $1.675.135, cuando se encuentra entre dicho valor y $3.186.686 la estrategia costo efectiva sería PCR Multiplex, y para valores superiores a $3.186.686 sería la IHQ. La dominancia de WB se mantiene siempre y cuando su sensibilidad no baje de 98.2%.

En el análisis donde se consideran únicamente las técnicas diagnósticas se observa que en los casos en los que no se tiene disponible WB, la estrategia con mayor BN es la IHQ. Adicionalmente, en situaciones en las que no se tenga disponibilidad ni de WB ni de IHQ, la estrategia costo efectiva sería la MLPA más la secuenciación completa para los casos en los que MLPA resulte negativa. Estas conclusiones van en la misma línea de la recomendación clínica de las preguntas de la GPC.

Los resultados anteriores sugieren que WB es una estrategia costo efectiva para el diagnóstico de la DMD o la DMB. Como alternativa, en los casos en los que no se tenga disponible WB, la estrategia con mayor BN sería la IHQ. Sin embargo, se podrían presentar situaciones en las que no sea posible la implementación de estas pruebas debido al rechazo del paciente a someterse a un procedimiento quirúrgico invasivo, o a la falta de infraestructura y/o del personal médico entrenado para la extracción, tratamiento y manejo de

las muestras necesarias para llevar a cabo las pruebas adecuadamente. En dichas situaciones, la técnica de MLPA, seguida de secuenciación en los casos en los que la primera resulte negativa, es la estrategia más costo efectiva, por encima de la PCR Múltiplex o MLPA sola.

El presente análisis buscó incorporar toda la evidencia disponible acerca de un tema en el que se ha desarrollado poca investigación clínica y nula en el campo económico. Por lo anterior, las principales limitaciones del estudio giran precisamente en torno a la dificultad para encontrar datos de buena calidad que permitieran incorporar en el modelo algunos efectos en costos y consecuencias que en principio se pueden considerar importantes.

Una primera limitación se encuentra en el desenlace de salud utilizado, pues el porcentaje de diagnósticos correctos es un desenlace intermedio que podría no resultar de mucha utilidad en los casos en los que el tomador de decisiones cuente con un presupuesto limitado y deba comparar programas de diferente naturaleza. En el contexto de este análisis económico cobra importancia la calidad de vida y las preferencias de los pacientes por uno u otro método diagnóstico. Debido a que las técnicas de WB e IHQ son invasivas, el paciente o sus familiares podrían tener una menor preferencia por ellas, en comparación con las pruebas genéticas, las cuales solo requieren una muestra de sangre. Sin embargo, los pacientes podrían también reportar una preferencia por los métodos invasivos, debido a que son pruebas confirmatorias que evitan la incertidumbre respecto a su condición. La calidad de vida y las preferencias no fueron incluidas en el análisis por la dificultad de encontrar una muestra significativa de pacientes en cada una de las ramas de los modelos considerados. Esta dificultad se hace particularmente evidente en esta enfermedad, la cual es de muy baja incidencia.

Otra limitación gira en torno al hecho de que cuando se evalúan pruebas diagnósticas genéticas, se tienen algunos efectos positivos y negativos indirectos que son muy difíciles de cuantificar y, por ende, no fueron incluidos en los modelos de decisiones utilizados. En general, la literatura alrededor del tema indica que el diagnóstico genético puede generar consecuencias psicológicas negativas para el paciente y su familia (miedo a la discriminación por su condición, ansiedad, rabia, aislamiento, entre otras). Sin embargo, también se pueden presentar efectos psicológicos positivos relacionados con la disminución de la incertidumbre. Las características anteriores son externalidades positivas o negativas producto del diagnóstico, las cuales afectan tanto al paciente como a sus familiares (47-49).

Adicionalmente, el diagnóstico genético también implica un efecto en términos de costos indirectos que no fueron incluidos en el análisis. En la literatura se identifican diferentes elementos relacionados con la enfermedad que implican unos costos que deben ser cubiertos por el paciente y su familia debido a la discapacidad progresiva del paciente (47, 50-52). Entre dichos elementos se pueden identificar algunos que podrían ser impactados por las diferentes alternativas diagnósticas consideradas y que, por ende, generarían un cambio en los resultados de los modelos abordados. Por ejemplo, los costos de transporte asociados a las pruebas diagnósticas es una variable relevante, en la medida en que entre más técnicas se le realicen al paciente, mayores son los costos de transporte que éste y su familia debe incurrir. De la misma manera, los gastos de bolsillo en tratamientos derivados de un diagnóstico incorrecto o temprano, podrían impactar los resultados encontrados.

Además de los costos y beneficios indirectos, se debe mencionar que el alcance del análisis económico realizado se centró en el diagnóstico de pacientes con las características clínicas mencionadas y sin un familiar con una mutación identificada. Lo anterior implica que la utilidad de las pruebas genéticas para realizar un diagnóstico de portadoras o prenatal no fue parte del alcance de la evaluación, y por ende no se incluyó como parte del modelo. Sin embargo, es importante recalcar su utilidad en la realización de la consultoría genética y en la identificación de mutaciones específicas, lo cual no sólo tiene un interés investigativo, sino que también puede ser de vital importancia en el momento en el que las terapias génicas diferenciales de acuerdo al tipo de mutación superen las etapas experimentales.

Otra limitación alrededor del análisis radica en que no se consideraron posibles efectos adversos de los procedimientos y medicamentos suministrados en la cirugía para la toma de la biopsia muscular. Así por ejemplo, la anestesia general siempre puede representar riesgos para el paciente, sin embargo, no existen estudios que identifiquen que el sometimiento de un paciente con DMD o DMB a una cirugía de este tipo pueda tener efectos adversos significativos más allá la probabilidad de la población en general. En este punto también es importante mencionar que la biopsia en piel es un método que aún se encuentra en etapas experimentales, pero que promete grandes beneficios para los pacientes con distrofias, en la medida en que la WB o la IHQ se podrían analizar con un procedimiento no invasivo (53).

Por último, los costos de transporte de las muestras de sangre o de músculo de lugares distantes a los centros de análisis no fueron considerados en el modelo. Aunque es posible que el transporte de la muestra influya de manera importante en los costos totales de cada una de las alternativas diagnósticas, esta variable no fue considerada ya que implicaba establecer puntos hipotéticos de referencia en los cuales se hallara el centro especializado en el análisis de las muestras, y el punto de extracción de la misma, los cuales pueden ser muy variables según la localización geográfica, el método de transporte y las condiciones específicas de cada zona del país.

Referencias

1. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y meta análisis - Elsevier. Medicina Clínica. 2010;135:507-11.
2. Pollitt RJ, Green A, McCabe CJ, Booth A, Cooper NJ, Leonard JV, et al. Neonatal screening for inborn errors of metabolism: cost, yield and outcome. Health Technol Assess. 1997;1(7):i-iv, 1-202.
3. Beech R, Rona RJ, Mandalia S.The resource implications and service outcomes of genetic services in the context of DNA technology.Health Policy. 1994;26(3):171-90.
4. Nixon J, Cockburn D, Hopkin J, Seller A, Huson SM. Service provision of complex mutation analysis: a technical and economic appraisal using dystrophin point mutation analysis as an example. Clin Genet. 2002;62(1):29-38.
5. van der Riet AA, van Hout BA, Rutten FF. Cost effectiveness of DNA diagnosis for four monogenic diseases. J Med Genet. 1997;34(9):741-5.
6. Rosenberg T, Jacobs HK, Thompson R, Horne JM. Cost-effectiveness of neonatal screening for Duchenne muscular dystrophy--how does this compare to existing neonatal screening for metabolic disorders? Soc Sci Med. 1993;37(4):541-7.
7. Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades, Centro Nacional sobre Defectos de Nacimiento y Discapacidades del Desarrollo, 27 de Julio, 2005.
8. Bernal Villegas J, Suarez Obando F. La carga de la enfermedad genética en Colombia, 1996-2025. Univ Med. 2008;49(1):12-28. Itto AB, Hamzi K, Bellayou H, Itri M, Slassi I, Nadifi S. Evolution of molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. J Mol Neurosci 2013 Jun;50(2):314-6.
9. Lai PS, Tay JS, Low PS, Lee WL, Koh GA, Gan GC.Deletion analysis of DMD/BMD children in Singapore using multiplex polymerase chain reaction (PCR) technique. J Trop Pediatr 1992 Oct;38(5):224-7.
10. Yuge L, Hui L, Bingdi X. Detection of gene deletions in Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy using CDNA probes and the polymerase chain reaction method. Life Sci 1999;65(9):863-9.
11. Silva CT, Fonseca DJ, Restrepo CM, Contreras NC, Mateus HE. Deleciones en el gen de la distrofina en 62 familias colombianas: correlación genotipofenotipopara la distrofia muscular de Duchenne y Becker. Colombia Médica; 2004;35(4):191-198.
12. Na SJ, Kim WJ, Kim SM, Lee KO, Yoon B, Choi YC. Clinical, immunohistochemical, Western blot, and genetic analysis in dystrophinopathy. J Clin Neurosci 2013 Aug;20(8):1099-105.
13. Paciello O, Papperlla S. Histochemical and immunohistological approach to comparative neuromuscular diseases.Folia Histochem Cytobiol. 2009;47(2):143-52.
14. Burgunder JM, Schols L, Baets J, Andersen P, Gasser T, Szolnoki Z, et al. EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders. Eur J Neurol 2011 Feb;18(2):207-17.
15. Morandi L, Mora M, Confalonieri V, Barresi R, Di BC, Brugnoni R, et al. Dystrophin characterization in BMD patients: correlation of abnormal protein with clinical phenotype. J Neurol Sci 1995 Oct;132(2):146-55.
16. Lim BC, Lee S, Shin JY, Kim JI, Hwang H, Kim KJ, et al. Genetic diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing technology: comprehensive mutational search in a single platform. J Med Genet 2011 Nov;48(11):731-6.
17. Vasli N, Bohm J, Le GS, Muller J, Pizot C, Jost B, et al. Next generation sequencing for molecular diagnosis of neuromuscular diseases.Acta Neuropathol 2012 Aug;124(2):273-83.
18. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management.Lancet Neurol. 2010 Jan;9(1):77-93. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70271-6. Epub 2009 Nov 27.
19. Abbs S, Tuffery-Giraud S, Bakker E, Ferlini A, Sejersen T, Mueller CR. Best practice guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies. Neuromuscul Disord. 2010 Jun;20(6):422-7. doi: 10.1016/j.nmd.2010.04.005. Epub 2010 May 13.
20. Juan-Mateu J, Gallano P,Trujillo-Tiebas MJ. Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de las distrofias musculares de Duchenne y de BeckerMed Clin (Barc). 2012;139(7):307–312.
21. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B, Stoddart G. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2005. 379 p.
22. Chen WJ, Lin QF, Zhang QJ, He J, Liu XY, Lin MT, Murong SX, Liou CW, Wang N. Molecular analysis of the dystrophin gene in 407 Chinese patients with Duchenne/Becker muscular dystrophy by the combination of multiplex ligation-dependent probe amplification and Sanger sequencing. Clinica Chimica Acta 423; 2013: 35–38.
23. Freund AA, Scola RH, Arndt RC, Lorenzoni PJ, Kay CK, Werneck LC. Duchenne and Becker Dystrophy.A molecular and immunohistochemical approach. Arq Neuropsiquiatr 2007;65(1):73-76.
24. Nicholson LV, Johnson MA, Gardner-Medwin D, Bhattacharya S, Harris JB.Heterogeneity of dystrophin expression in patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. Acta Neuropathol. 1990;80(3):239-50.
25. Wang Q, Yang X, Yan Y, Song N, Lin C, Jin C. Duchenne or Becker muscular dystrophy: a clinical, genetic and immunohistochemical study in China. Neurol India. 2011 Nov-Dec;59(6):797-802.

26. Fonseca DJ, Mateus HE, Contreras NC, Sánchez R, Herrera T, Silva CT. Análisis de deleciones en 15 exones situados dentro y fuera del hot spot mutacional del gen de la distrofina en pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Rev Cienc Salud; 2009;7(2):15-21.
27. Bushby KM, Gardner-Medwin D. The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. II. Correlation of phenotype with genetic and protein abnormalities.J Neurol. 1993 Feb;240(2):105-12.
28. Dastur RS, Gaitonde PS, Khadilkar SV, Nadkarni JJ.Becker muscular dystrophy in Indian patients: Analysis of dystrophin gene deletion patterns. Neurol India. 2008 Jul-Sep;56(3):374-8.
29. Hwa HL, Chang YY, Chen CH, Kao YS, Jong YJ, Chao MC, Ko TM. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification Identification of Deletions and Duplications of the Duchenne Muscular Dystrophy Gene in Taiwanese Subjects. J Formos Med Assoc 2007;106(5):339–46.
30. Hwa HL, Chang YY, Huang CH, Chen CH, Kao YS, Jong YJ, Chao MC, Ko TM. Small mutations of the DMD gene in Taiwanese families.J Formos Med Assoc. 2008 Jun;107(6):463-9.
31. Janssen B, Hartmann C, Scholz V, Jauch A, Zschocke J. MLPA analysis for the detection of deletions, duplications and complex rearrangements in the dystrophin gene: potential and pitfalls. Neurogenetics 2005; 6: 29–35.
32. Kohli S, Saxena R, Thomas E, Singh J, Verma IC. Gene changes in Duchenne muscular dystrophy: comparison of multiplex PCR and multiplex ligation-dependent probe amplification techniques. Neurol India. 2010 Nov-Dec;58(6):852-6.
33. Lai K, Lo I, Tong T, Cheng L, Lam S. Detecting exon deletions and duplications of the DMD gene using Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). Clinical Biochemistry 2006;39:367–72.
34. Muntoni F, Mateddu A, Cianchetti C, Marrosu MG, Clerk A, Cau M, Congiu R, Cao A, Melis MA. Dystrophin analysis using a panel of anti-dystrophin antibodies in Duchenne and Becker muscular dystrophy.Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1993;56:26-31.
35. Murugan S, Chandramohan A, Lakshmi BR. Use of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene mutation analysis. Indian J Med Res 2010;132:303-11.
36. Nicholson LV, Johnson MA, Bushby K, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjaar IB, den Dunnen JT, Welch JL, Butler TJ, Bakker E, van Ommen GJB, Harris JB. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 1.Trends across the clinical groups.J Med Genet 1993; 30: 728-36.
37. Sura T, Eu-ahsunthornwattana J, Pingsuthiwong S, Busabaratana M. Sensitivity and frequencies of dystrophin gene mutations in Thai DMD/BMD patients as detected by multiplex PCR.Dis Markers. 2008;25(2):115-21.
38. Werneck LC, Scola RH, Boff-Maegawa GH, Moura-Werneck MC. Comparative Analysis of PCR-Deletion Detection and Immunohistochemistry in Brazilian Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Patients.American Journal of Medical Genetics; 2001;103:115-20.
39. Yang J, Li SY, Li YQ, Cao JQ, Feng SW, Wang YY, Zhan YX, Yu CS, Chen F, Li J, Sun XF, Zhang C. MLPA-based genotype–phenotype analysis in 1053 Chinese patients with DMD/DMB. BMC Medical Genetics 2013, 14:29.
40. Zeng F, Ren ZR, Huang SZ, Kalf M, Mommersteeg M, Smit M, White S, Jin CL, Xu M, Zhou DW, Yan JB, Chen MJ, van Beuningen R, Huang SZ, den Dunnen J, Zeng YT, Wu Y. Array-MLPA: Comprehensive Detection of Deletions and Duplications and Its Application to DMD Patients. Human Mutation 2008; 29(1):190-97.
41. Claxton K, Walker S, Palmer S, Sculpher M. Appropriate perspectives for health care decisions. CHE Research paper 2010;(54).
42. Shillcutt SD, Walker DG, Goodman CA, Mills AJ.Cost effectiveness in low- and middle-income countries: a review of the debates surrounding decision rules. Pharmacoeconomics. 2009;27(11):903-17.
43. Organización Mundial de la Salud. Macroeconomics and Health: Investing in health for economic development. Report for the Commission on macroeconomics and health. Geneva: World Health Organization. 2001.
44. Gray A, Clarke P, Wolstenholme J, Wordsworth S. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care. New York, Oxford University Press. 2011.
45. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. Decision modelling for health economic evaluation, New York, Oxford University Press. 2006.
46. Stinnett AA, Mullahy J.Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. Med Decis Making. 1998 Apr-Jun;18(2 Suppl):S68-80.
47. Assasi N, Schwartz L, Tarride JEric, Goeree R, Xie, F.Economic Evaluations Conducted for Assessment of Genetic Testing Technologies:A Systematic Review, Genet Test Mol Biomarkers.2012;16(11):1322-35.
48. Grosse S, Wordsworth S, y Payne K. Economic methods for valuing the outcomes of genetic testing: beyond cost-effectiveness analysis, J Med Genet. 2008;10(9):648-54.
49. Mcallister M, Payne K, Nicholls S, MacLeod R, Donnai D, Davies L. Improving Service Evaluation in Clinical Genetics: Identifying Effects of Genetic Diseases on Individuals and Families, J Genet Couns. 2007;16(1):71-83.
50. Mushlin AI, Ruchlin HS, Callahan MA. Costeffectiveness of diagnostic tests. Lancet. 2001;358(9290):1353-5.
51. Jarrett J, Mugford M. Genetic health technology and economic evaluation: a critical review. Appl Health Econ Health Policy. 2006;5(1):27-35.
52. Kemper AR, Wake MA. Duchenne muscular dystrophy: issues in expanding newborn screening. Curr Opin Pediatr. 2007;19(6):700-4.
53. Tanveer N, Sharma MC, Sarkar C, Gulati S, Kalra V, Singh S, et al. Diagnostic utility of skin biopsy in dystrophinopathies. Clin Neurol Neurosurg 2009 Jul;111(6):496-50.

Indice de tablas, algoritmos y figuras

Tablas

Tabla 1. Edades promedio de inicio de síntomas, primera consulta y diagnóstico de DMD
Tabla 2. Prevalencia de pseudohipertrofia de gastrocnemios y signo de Gowers en los diferentes estudios, general y promedio
Tabla 3. Prevalencia de síntomas reportados en los diferentes estudios, general y promedio
Tabla 4. Prevalencia de síntomas iniciales reportados en los diferentes estudios, general y promedio
Tabla 5. Edad promedio de inicio de síntomas según estudios
Tabla 6. Prevalencia de signos y síntomas en los diferentes estudios, general y promedio
Tabla 7. Edad de inicio de los síntomas en DM tipo 1
Tabla 8. Prevalencia de signos y síntomas de DM tipo 1 al inicio de la enfermedad
Tabla 9. Prevalencia de signos y síntomas de DM tipo 1 al momento de la evaluación
Tabla 10. Edad de inicio de los síntomas
Tabla 11. Prevalencia de signos y síntomas al inicio de la enfermedad
Tabla 12. Signos y síntomas al momento de la evaluación
Tabla 13. Edad promedio de inicio de síntomas según estudios
Tabla 14. Prevalencia de síntomas en los diferentes estudios, general y promedio
Tabla 15. Prevalencia de signos en los diferentes estudios, general y promedio
Tabla 16. Presentación clínica de las diferentes variedades de distrofia de cinturas
Tabla 17. Prevalencia de debilidad proximal de miembros inferiores, simultánea de MsSs, y escápula alada en los diferentes estudios, general y promedio
Tabla 18. Valores de CPK para cada una de las distrofias de acuerdo a la edad de diagnóstico
Tabla19. Resumen tabla 2x2 con los resultados para la EMG obtenidos del estudio de Shukla
Tabla 20. Características operativas de la electromiografía sola vs electromiografía con la clínica de DM. Resultados obtenidos del estudio de Shukla
Tabla 21. Especificidad y sensibilidad del western blot para calpaína en los estudios de Groen y Sáenz
Tabla 22. Correlación entre la ausencia de las diferentes bandas de la calpaína en el western blot y la detección de mutaciones (Sáenz)
Tabla 23. Razones principales para no recomendar una silla de ruedas eléctrica
Tabla 24. Razones principales para no aceptar una silla de ruedas eléctrica
Tabla 25. Recomendaciones priorizadas por el Grupo Desarrollador de la Guía de Práctica Clínica para Distrofias Musculares
Tabla 26. Criterios de priorización de las recomendaciones del Grupo Desarrollador de la Guía de Práctica Clínica para Distrofias Musculares
Tabla 27. Lista de chequeo para identificar barreras a la implementación
Tabla 28. Dominios de implementabilidad de GPC
Tabla 29. Indicadores propuestos para evaluación del proceso de implementación de la GPC-DM
Tabla 30. Ficha técnica de la construcción de indicadores
Tabla 31. Probabilidades de transición usadas en los modelos

Tabla 32. Precios promedio de las pruebas diagnósticas
Tabla 33. Valoración de la toma de la muestra y lectura de la biopsia muscular
Tabla 34. Costos totales por estrategia diagnóstica
Tabla 35. Análisis de sensibilidad del costo de la técnica WB
Tabla 36. Análisis de sensibilidad de la técnica PCR Multiplex
Tabla 37. Análisis de sensibilidad de la técnica MLPA
Tabla 38. Análisis de sensibilidad de la Secuenciación
Tabla 39. Análisis de sensibilidad costos de MLPA y secuenciación
Tabla 40. Análisis de sensibilidad frecuencia de uso del WB
Tabla 41. Razón costo efectividad incremental y beneficio neto de las alternativas
Tabla 42. Razón costo efectividad incremental y beneficio neto de las técnicas

Algoritmos

Algoritmo no. 1 Sospecha de distrofia muscular de Duchenne
Algoritmo no. 2 Sospecha de distrofia muscular de Becker
Algoritmo no. 3 Sospecha de distrofia miotónica tipo 1
Algoritmo no. 4 Sospecha de distrofia facioescapulohumeral
Algoritmo no. 5 Tratamiento con esteroides en distrofia muscular de Duchenne. Prednisona
Algoritmo no. 6 Tratamiento con esteroides en distrofia muscular de Duchenne. Deflazacort

Figuras

Figura 1. Flujograma del proceso de selección de los estudios: IHQ vs. Pruebas moleculares
Figura 2. Flujograma del proceso de selección de los estudio: WB vs. Pruebas moleculares
Figura 3. Flujograma del proceso de selección de los estudios: CPK vs. Pruebas moleculares
Figura 4. Flujograma del proceso de selección de los estudios: Tratamiento con esteroides
Figura 5. Flujograma del proceso de selección de los estudios: Esteroides vs. Ataluren
Figura 6. Flujograma del proceso de selección de los artículos: Células madre.
Figura 7. Flujograma del proceso de selección de los estudios: Silla de ruedas eléctrica
Figura 8. Modelo de decisiones para el análisis de minimización de costos en la DMD
Figura 9. Modelo de decisiones para el análisis de costo efectividad en la DMD o DMB
Figura 10. Modelo de decisiones para el análisis de costo efectividad de DMD o DMB considerando las técnicas en solitario
Figura 11. Análisis de sensibilidad de una vía: sensibilidad de la técnica WB
Figura 12. Análisis de sensibilidad de una vía: frecuencia uso de la técnica WB
Figura 13. Análisis de sensibilidad de una vía: costo de la técnica WB
Figura 14. Análisis de sensibilidad de una vía: sensibilidad de la técnica PCR Multiplex
Figura 15. Análisis de sensibilidad de dos vías: costos y efectividad de la técnica MLPA
Figura 16. Análisis de sensibilidad de dos vías: costos de la técnica de MLPA y Secuenciación
Figura 17. Análisis de sensibilidad de una vía: costo de la técnica IHQ
Figura 18. Análisis de sensibilidad de una vía: sensibilidad de la técnica PCR Multiplex

Anexos

Anexo 1
Registro de declaración de conflicto de intereses

HERRAMIENTA 1: DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES								HERRAMIENTA 2: ANÁLISIS DE CONFLICTO DE INTERESES	
			INTERESES DECLARADOS						
No.	NOMBRE	FECHA DECLARACIÓN DE INTERESES	ECONÓMICO PERSONAL	ECONÓMICO PERSONAL DE UN FAMILIAR	ECONÓMICO NO PERSONAL	NO ECONÓMICO PERSONAL	OTRO ¿CUÁL?	CONDUCTA	CONFLICTO
1	Luz Helena Lugo Agudelo	10/04/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
2	Fabio Alonso Salinas Duran	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
3	José William Cornejo Ochoa	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
4	Natalia Acosta Baena	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
5	Álvaro Sanabria	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
6	Sandra Patricia Isaza Jaramillo	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	7

7	Claudia Marcela Vélez	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
8	Juan Carlos Arango Viana	13/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
9	María del Pilar Pastor Durango	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
10	Sara Catalina Atehortúa Becerra	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
11	Paula Andrea Castro García	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
12	Mateo Ceballos González	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
13	Luis Esteban Orozco Ramírez	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
16	Leidy Milena Orozco Carvajal	10/05/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
17	Paola Andrea Ramírez Pérez	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
18	Julieth Helena Wiedemann Rivera	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
19	Juliana Portela García	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	
20	Vanessa Andreina Seijas	10/07/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	

21	María Eugenia Toro Pérez	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	
22	Carlos Ernesto Bolaños Almeida	15/03/2013	Si	Ninguno	Ninguno	Si	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	Recibió pago por ser speaker para el laboratorio Metabólica. Medellín en agosto de 2012, área epilepsia refractaria. - Profesional en medicina, neurología pediátrica y sueño
23	Marta Cecilia Piñeros Fernández	15/03/2013	Si	Ninguno	Si	Si	Si	Declaración y participación como experto temático	Presidente de la Asociación Colombiana de Neurología infantil. Honorarios por conferencias ocasionales para laboratorios Biotoscana y laboratorio Shire. * Patrocinio de Biotoscana para asistir a curso de enfermedades de Niemann Pick Brazil agosto de 2012. * Patrocinio de Biotoscana para asistir al congreso iberoamericano de Neuropediatría noviembre de 2012. *Patrocinio de Glaxo para asistir al congreso nacional de epilepsia - Pereira. * Patrocinio de Sanofi para asistir al congreso americano de Neuropediatría octubre de 2012. Participa como sub-investigadora en ensayo clínico para tratamiento de pacientes con enfermedad de Morquio, el patrocinador es Laboratorio Biomaris, este laboratorio también adelanta estudios de investigación para tratamiento de Distrofia de Duchenne, los cuales desconozco.
24	Graciela del Pilar Guerrero Ruiz	15/03/2013	Si	Ninguno	Ninguno	Si	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	Asesora médica de Baxter: Pagos por conferencias, búsquedas de bibliografía que no me obliga, Formulación de medicamentos contrato por un año que inicio en junio de 2012. *Patrocinio al congreso Americano de epilepsia Anncial meeting Epilepsia San Diego 1 - 4 de Diciembre de 2012 por Laboratorio Sanofi. * Evento académico de Lansen, psiquiatría y neuropediatría Quito 22 - 23 de febrero de 2013. * Patrocinio al congreso nacional de epilepsia, Barranquilla marzo de 2013 por Laboratorio Shire.

25	Heidi Eliana Mateus Arbeláez	15/22/2013	Si	Ninguno	Si	Si	Si	Declaración y participación como experto temático	Presidente de la Asociación Colombiana de Genética Humana que ocasionalmente recibe patrocinio de laboratorios. *Speaker ocasional de los laboratorios Genzyme, Novartis, y Pfizer. * Patrocinio para asistir a congresos de Genzyme, Biomarine y Shire. *Simposio de Polineuropatía hereditaria familiar en Barcelona (enero de 2013) Patrocinado por Pfizer. * Simposio latinoamericano de enfermedades de depósito (mayo 26 de 2012) Patrocinado por Genzyme. He dictado conferencias para laboratorios lo cual no genera conflicto de interés ni limitación para participar en la guía, por cuanto no están relacionadas con los temas tratados en la Guía.
26	Ángela María Gómez Mazuera	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	
27	Carlos Alberto Quintero Valencia	15/03/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	
28	María Isabel Cetina Montes	02/08/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	
29	Camila Rodríguez Guevara	02/08/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación como experto temático	
30	Christian Andrés Rojas Cerón	02/08/2013	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Declaración y participación plena	

Los conflictos de interés fueron discutidos en el grupo desarrollados de la Guía y se consideró que ninguno afectaba la posibilidad de participar en forma independiente, tanto para los participantes del grupo desarrollador como para los expertos nacionales.

Anexo 2
Talleres de Formación

1. Taller básico de formación en guías de práctica clínica

Universidad de Antioquia
Marzo 15 de 2013
Asistentes: 20

Asesor Internacional Dr. Holger Schünemann
Professor and Chair, Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics,
Michael Gent Chair in Healthcare Research
Professor of Medicine
Editor-in-chief, BMC Health and Quality of Life Outcomes
Professor, University at Buffalo, Department of Medicine
Member, CLARITY (Clinical Advances through Research and Information Translation)

Objetivo general
Informar a todo el grupo desarrollador acerca de las metodologías, herramientas y procesos necesarios para la construcción de guías de práctica clínica con base en la metodología propuesta por el Ministerio de la Protección Social.

Objetivos específicos
- Presentar los aspectos generales para la elaboración de una guía de práctica clínica
- Explicar el proceso de construcción de una guía de práctica clínica basada en la evidencia con énfasis en la elaboración de preguntas estructuradas, búsqueda de la evidencia, análisis y síntesis por medio del sistema GRADE y formulación de recomendaciones
- Conocer el proceso de búsqueda de la evidencia
- Definir los objetivos y alcance del a guía
- Conocer la metodología AGREE II
- Definición de preguntas estructuradas y desenlaces.

Metodología
Se realizó un taller con exposiciones magistrales cortas y preguntas por parte de los asistentes.

Agenda
Hora:9:00 a.m. -12:00 m

9:00 - 9:15	Presentación de los participantes y su función en la Guía.
9:15 - 10:00	Aspectos generales en la elaboración de una Guía de Práctica Clínica.
	Cronograma y propuesta para involucrar los pacientes y cuidadores.
	Expositor: Luz Helena Lugo Agudelo.
10:00 - 10:30	Preguntas PECOT, definición de desenlaces, clasificación de su importancia.
	Expositor: Claudia Marcela Vélez.
10:30 - 11:00	Estrategia de Búsqueda.
	Expositor: Paola Andrea Ramírez.
11:00 -12:00	Objetivos y alcance de la Guía.
	Consenso con el Grupo Desarrollador de la Guía y los expertos temáticos.
12:00 – 1:00	Almuerzo.
1.00 - 1:30	Evaluación de la calidad de la evidencia, AGREE II.
	Expositor: Natalia Acosta.
1:30 - 3:30	Lectura de preguntas para completar las preguntas estructuradas.
	Trabajo en grupos.
3:30 - 4:00	Refrigerio.
4:00 - 5:30	Consenso sobre preguntas y desenlaces.
	Mesa redonda.

2. Taller Metodología GRADE con el Dr. Shuenemann

Universidad de Antioquia
Febrero 3 de 2014
Asistentes: 20

Objetivo general
Comprender la metodología Grade para la evaluación de los estudios diagnósticos y la aplicación en las guías de práctica clínica de enfermedades raras.

Objetivos específicos

- Profundizar en los aspectos metodológicos para la evaluación de la calidad y elaboración de las recomendaciones en los estudios diagnósticos
- Discutir la elaboración de recomendaciones en enfermedades raras con énfasis en distrofia muscular

Metodología

Exposición magistral y discusiones con el Dr. Holger Schuenemann.

Presentación por parte de los integrantes del GDG de las preguntas seleccionadas y la evidencia recopilada y discusión con el Dr. Shuenemann.

En Bogotá se desarrolló la segunda parte de esta asesoría internacional con el tema de evaluación de la calidad de los estudios observacionales con un trabajo en grupos.

Agenda
Febrero 3 de 2014
Hora: 8:00 am a 4:30 pm

Hora	Actividad	Responsable
8:00 - 8:15 a.m.	Bienvenida	Dra. Luz Helena Lugo
8:15 - 10:00 a.m.	**Taller Primera Parte:** Aplicación de GRADE. Recomendaciones basadas en la evidencia sobre las pruebas diagnósticas en guías de práctica clínica.	Dr. Holger Schuenemann
10:00 - 10:30 a.m.	Refrigerio	
10:30 - 12:00 p.m.	**Taller Segunda Parte:** Aplicación de GRADE. Recomendaciones basadas en la evidencia sobre las pruebas diagnósticas en guías de práctica clínica.	Dr. Holger Schuenemann
12:00 - 1:00 p.m.	Almuerzo	
1:00 - 3:00 p.m.	Discusión de preguntas de la Guía de Distrofia Muscular ¿Cómo hacer las recomendaciones cuando la calidad de la evidencia es baja o muy baja? ¿Cuáles son los criterios que deben guiar la decisión para hacer una recomendación?	Dr. Holger Schuenemann y Grupo Desarrollador Guía de Distrofia
3:00 - 3:30 p.m.	Refrigerio	
3:30 - 4:30 p.m.	Conclusiones	

3. Jornada Académica de Guías de Práctica Clínica

Universidad de Antioquia
Febrero 4 de 2014
Asistentes: 120

Objetivo general
Presentar la metodología GRADE para la calificación de la evidencia y elaboración de las recomendaciones a la comunidad interesada en las guías de práctica clínica.

Objetivos específicos
- Presentar la metodología GRADE para la calificación de la evidencia.
- Conocer la metodología general para la elaboración de GPC en Colombia y para la evaluación de los estudios económicos.
- Socializar las guías de práctica clínica elaboradas por la Universidad de Antioquia.
- Hacer una discusión con personas interesadas en la implementación de guías de práctica clínica.

Metodología
Exposiciones magistrales.
Sesiones de preguntas.
Mesa redondas.

Agenda
Febrero 4 de 2014
Hora: 8:00 am a 5:00 pm

Hora	Actividad	Responsable
8:00 - 8:15 a.m.	Inauguración	Dr. Elmer Gaviria
8:15 - 9:00 a.m.	Calidad de la evidencia con la metodología GRADE	Dr. Holger Schünemann
9:00 – 9:30 a.m.	Sesión de preguntas	
9:30 - 9:50 a.m.	Proyecto de Guías de Práctica Clínica en Colombia	Dr. Iván Flórez. IETS
9:50 - 10:10 a.m.	Metodología para la realización de GPC	Dra. Marcela Vélez
10:10 - 10:30 a.m.	Evaluación económica para las GPC	Dr. Aurelio Mejía
10:30 - 10:50 a.m.	Refrigerio	

10:50 - 12:30 p.m.	Socialización de las principales recomendaciones de las cinco GPC realizadas por la Universidad de Antioquia y la Alianza CINETS 1. Síndrome Coronario Agudo 2. Enfermedad Diarreica Aguda en Niños Menores de 5 años 3. Recién Nacido con Trastorno Respiratorio 4. Complicaciones hemorrágicas asociadas al embarazo 5. Depresión en Adultos	Dr. Juan Manuel Senior Dr. Javier Orlando Contreras Dra. María Eulalia Tamayo Dra. Gladis Adriana Vélez Dra. Jenny García
12:30 - 1:00 p.m.	Preguntas acerca de las recomendaciones de las GPC	Representantes Grupos Desarrolladores
1:00 – 2:00 p.m.	Foro sobre estrategias para la implementación de las GPC	Dr. Iván Flórez Dra. Marcela Vélez Dra. María del Pilar Pastor

Dr. Schunnemann Workshop
Febrero 4 de 2014
Questions of Muscular Dystrophies Guideline

First question:
What can the GDG does when the clinical question in the guidelines is about signs and symptoms or time to make a procedure? For example in the Dystrophy Guidelines we have the following questions:
When should be made the cardiology assessment?
When must be done the electrocardiogram?
Are the signs and symptoms a good diagnostic test?

Second question:
How to estimate the value (weight) of evidence, of a clinical trial vs. cohort study when the clinical trials have less patients and less time than cohort studies? ie: In treatment of DMD (Duchenne muscular dystrophy) with steroids to compare daily vs. intermittent regime, we have a clinical trial of 64 patients*, followed for a year versus cohort study** with 396 patients followed 4 years.

References:
*Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, et al. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. Neurology. 2011 Aug 2;77(5):444-52.
**V. Ricotti, D.A. Ridout, E. Scott et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 84 (6) (2013), pp. 698–705.

Third question:
When there is conflicting evidence on the outcomes of interest and the evidence comes from studies with low methodological quality, what should we do? Make or not make a recommendation?

Example:
In patients with muscular dystrophy and scoliosis greater than 20 degrees, spinal fixation surgery compared with orthoses is more effective to preserve lung function, reduce dyspnea, decrease pain, improve physical appearance, positioning in the wheelchair and improve quality of life without increasing the risk of local infection or death, at one and three years?

Recommendation options

First option

In patients with muscular dystrophy and scoliosis >20°, performing spinal fusion surge ry is suggested to improve physical appearance, positioning in the wheelchair and quality of life. Strength of recommendation: weak in favor, quality of evidence: Very low.	⬆? ⊕◯◯◯
In patients with muscular dystrophy and scoliosis >20°, performing spinal fusion surgery is not suggested to preserve lung function and reducing breathlessness. Strength of recommendation: weak against, quality of evidence: Very low.	⬇? ⊕◯◯◯

Second option:

In patients with muscular dystrophy and scoliosis >20°, performing spinal fusion surgery is not recommended to preserve lung function, reduce breathlessness and improve survival. Strength of recommendation: strong against, quality of evidence: Very low.	⬇? ⊕◯◯◯

References:

1. Mercado E, Alman B, Wright JG. Does Spinal Fusion Influence Quality of Life in Neuromuscular Scoliosis? Spine 2007; 32:S120–S125.
2. Cheuk DKL, Wong V, Wraige E, Baxter P, Cole A. Surgery for scoliosis in Duchenne muscular dystrophy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 2. Art. No.: CD005375. DOI: 10.1002/14651858.CD005375.pub3

Fourth question:
How is quality assessed in studies of validation of scales for be taken into account in the recommendations of the CPG, should this harmonize with GRADE or should we used other tools such as The COSMIN "Checklist for evaluating the methodological quality of studies on measurement properties"

Fifth question:
In an asymptomatic relative of a patient with a Duchenne-Becker dystrophy, which is the recommendation for making a molecular diagnostic test?

Anexo 3
Preguntas estructuradas

Versión 26 Abril de 2013

1. Diagnóstico

1.1 Diagnóstico clínico

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparado con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico tienen menor probabilidad de falsos positivos y negativos para detectar aquellos pacientes con distrofia muscular de Duchenne o Becker?

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparado con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico tienen menor probabilidad de falsos positivos y negativos para detectar aquellos pacientes con distrofia miotónica tipo I?

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparado con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico tienen menor probabilidad de falsos positivos y negativos para detectar aquellos pacientes con distrofia miotónica tipo II?

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparado con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico tienen menor probabilidad de falsos positivos y negativos para detectar aquellos pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral?

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparado con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico tienen menor probabilidad de falsos positivos y negativos para detectar aquellos pacientes con distrofia muscular cintura-miembro?

1.2 Diagnóstico de laboratorio

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el valor sérico de la creatina quinasa, comparado con el estudio de Deleción/Duplicación, que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de Duchenne o Becker?

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot para la distrofina, comparada con el estudio de Deleción/Duplicación, que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el estudio histológico con inmunohistoquímica para la distrofina, comparada con el estudio de Deleción/Duplicación, que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, los valores séricos de la creatina quinasa, comparados con secuenciación para Myotilin (5q22.3), para laminina A/C (1q11-21) y para calpaína 3(1q11-21), que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia Cintura-miembro?

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot comparados con secuenciación para Myotilin (5q22.3), para laminina A/C (1q11-21) y para calpaína 3(1q11-21), que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para diagnóstico de distrofia Cintura-miembro?

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el estudio histológico, comparado con secuenciación para Myotilin (5q22.3), para laminina A/C (1q11-21) y para calpaína, que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas (DMC)?

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular el estudio histológico, comparado con genotipificación del gen que codifica para disferlina, que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas (DMC)?

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular el inmunoblot en sangre, comparada con genotipificación del gen que codifica para disferlina, que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas DCM?

¿En un paciente con debilidad muscular y valores altos séricos de creatina quinasa, cuál es la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo de la electromiografía para el diagnóstico de una enfermedad primaria de la fibra muscular?

2. Tratamiento

2.1 Tratamiento farmacológico

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con esteroides en pacientes sin debilidad comparado con el inicio de esteroides en pacientes con debilidad reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga, mejora la calidad de vida, no aumenta la frecuencia de cataratas, de fracturas o el peso en un seguimiento de uno y cinco años?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntomas de debilidad el tratamiento con deflazacort, o con prednisona intermitente comparado con el tratamiento con prednisona continua reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga, mejora la calidad de vida, no aumenta la frecuencia de cataratas, de fracturas y el peso en un seguimiento de dos años?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con ataluren comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica en un año?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con creatina comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica en un año?

¿En pacientes con distrofia miotónica con hipersomnia diurna el tratamiento con modafinil comparado con no darlo mejora la calidad de vida, disminuye la somnolencia diurna y no aumenta la hipertensión pulmonar en dos meses?

2.2 Dieta y suplementos dietéticos

¿En pacientes con distrofia muscular la dietas altas en proteínas comparado con no hacer cambios en la dieta mejora la debilidad y la calidad de vida, reduce la mortalidad, la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga, y prolonga la capacidad de caminar de forma independiente en uno y cinco años?

¿En pacientes con distrofia muscular el uso de suplementos como ácidos grasos omega 3, o el uso de suplemento de vitamina E o de selenio comparado con no usar suplemento mejora la debilidad y la calidad de vida, reduce la mortalidad, la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga, y prolonga la capacidad de caminar de forma independiente en uno y cinco años?

2.3 Tratamiento de osteoporosis

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntoma de debilidad el uso de esteroide con suplemento de calcio, vitamina D y bifosfonato, o el uso de esteroide con suplemento de calcio y vitamina D durante un año comparado con el tratamiento con esteroide sin suplementos reduce la frecuencia de fracturas y no aumenta los síntomas de intolerancia gástrica en dos y cinco años?

2.4 Otros tratamientos

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con células madre, comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, y no aumenta la frecuencia de infecciones en un año?

2.5 Indicaciones de tratamiento quirúrgico

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis mayor de 20 grados, la cirugía de fijación espinal comparada con la ortésis es más efectiva para preservar la función pulmonar, mejorar el aspecto cosmético, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida y tiene menos efectos adversos en uno y tres años?

¿En pacientes distrofia muscular de Duchenne y escoliosis mayor de 20 grados, la cirugía de fijación espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, mejorar el aspecto cosmético, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida y tiene menos efectos adversos en uno y tres años?

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne, que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con la ortésis tobillo-pie (OTP) es más efectiva para preservar la función de la marcha, la calidad de vida y tiene menos efectos adversos a uno y tres años?

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne, que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función de la marcha, la calidad de vida y tiene menos efectos adversos a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular de cinturas, la cirugía de fijación de la escapula, comparada con no hacer tratamiento, es más efectiva para mantener la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas y complejas), funcionamiento ocupacional y calidad de vida y tiene menos efectos adversos en uno y tres años?.

¿En pacientes con distrofia muscular sin deambulación con contracturas articulares, las cirugías de alargamiento tendinoso comparado con tratamiento expectante, mejoran la calidad de vida y la independencia funcional en actividades de la vida diaria adversos en uno y tres años?

2.6 Tratamiento dispositivos

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos, y/o el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia con un aumento en la aparición neumotórax y de hemorragia de tráquea en un año?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria la implantación de un marcapaso diafragmático comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida, y no se asocia a infección en el área de inserción en un año a 6 meses?

¿En pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar los dispositivos reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida, y no se asocia a aparición de neumotórax, ni a hemorragia de tráquea, en un año?

2.7 Rehabilitación

2.7.1 Ejercicio terapéutico

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el ejercicio de fortalecimiento excéntrico, isométrico, isotónico o el aeróbico comparado con el cuidado usual mejora la función en uno y tres años?

2.7.2 Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis mayor de 20 grados, la ortésis espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, mejorar el aspecto cosmético, el posicionamiento en la silla de ruedas y calidad de vida a uno y tres años?

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne, que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la ortésis tobillo-pie (OTP) comparada con tratamiento expectante es superior para preservar la función de la marcha y calidad de vida a uno y tres años?

¿En niños con distrofia muscular con alteración de la marcha, el uso de silla de ruedas eléctrica comparada con la silla de ruedas manual, mejora la independencia funcional, la calidad de vida y el funcionamiento ocupacional a uno y tres años?

2.7.3 Intervención psicosocial

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, la intervención psicológica comparada con el cuidado usual mejora la calidad de vida, la ansiedad, la depresión y la relación de pareja a uno y tres años?

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, las estrategias de terapia de familia comparadas con el cuidado usual mejoran la calidad de vida, la ansiedad, la depresión y la relación de pareja a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular las estrategias lúdicas y recreativas comparadas con fisioterapia mejoran la marcha, la calidad de vida y el bienestar emocional?

3. Seguimiento

¿En pacientes con distrofia muscular las escalas funcionales comparadas con las pruebas de laboratorio o marcadores biológicos son más precisas para evaluar el pronóstico funcional a uno y tres años?

4. Complicaciones

4.1 Diagnóstico

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne cuándo se debe hacer la evaluación por cardiología?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de un electrocardiograma?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne-Becker y sospecha de cardiomiopatía, el ecocardiograma o gammagrafía de perfusión miocárdica comparado con la Resonancia Nuclear Magnética es el método diagnóstico más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar cardiomiopatía?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar, la gammagrafía ventilación perfusión o los gases arteriales comparado con la espirometría, es el método diagnóstico más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar enfermedad restrictiva pulmonar?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de una prueba para diagnosticar la escoliosis?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne-Becker que reciben corticoides, la realización de una osteodensitometría en comparación con la aplicación de las escalas FRAX/ Q-FRACTURE, disminuye la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales, dolor y mejora la calidad de vida en 1 y 5 años?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne-Becker que no reciben corticoides, la realización de una osteodensitometría en comparación con la aplicación de las escalas FRAX/ Q-FRACTURE, disminuye la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales, dolor y mejora la calidad de vida en uno y cinco años?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas, la evaluación neuropsicológica comparada con un test de inteligencia o la evaluación sicopedagógica, permite cambios en la respuesta educativa y mejoran el rendimiento escolar?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne-Becker, la evaluación clínica con escalas en comparación con la realización de una evaluación psiquiátrica especializada es precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de trastornos del afecto (ansiedad- depresión)?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne-Becker, la evaluación clínica o la videofaringolaringoscopia comparada con la videofluoroscopia deglutoria son pruebas diagnósticas precisas (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de disfagia y broncoaspiración?

¿En pacientes con distrofia muscular fascioescapulohumeral, las pruebas informales de audición en comparación con la realización de una audiometría, son precisas (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de hipoacusia?

4.2 Tratamiento de complicaciones

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria la realización de terapia respiratoria comparada con no realizarla, reduce la mortalidad y la frecuencia de infección respiratoria y mejora la calidad de vida y la disnea en un año?

5. Consejería genética

¿En un familiar asintomático de un paciente con distrofia muscular de Duchenne, Becker, miotónica tipo 1 y 2, facioescapulohumeral o cinturas, cuáles factores (tipo de distrofia, genéticos, de expectativa obstétrica y sociales) indican la necesidad de solicitar pruebas genéticas de extensión?

¿En una persona asintomática ser familiar de un paciente con distrofia muscular de Duchenne, Becker, miotónica tipo 1 y 2, facioescapulohumeral o de cinturas, comparado con quien no tiene antecedente familiar, cuánto le aumenta la probabilidad de tener un hijo que desarrolle la enfermedad?

1. Diagnóstico clínico

1.1. ¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de Duchenne o Becker?

1.2. ¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

1.3. ¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 2?

1.4. ¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular facioescapulohumeral?

1.5. ¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de cinturas?

2. Diagnóstico de laboratorio

2.1. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el valor sérico de la creatina quinasa comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de Duchenne o Becker?

2.2. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot para la distrofina comparada con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?

2.3. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el estudio histológico con inmunohistoquímica para la distrofina comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?

2.4. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, los valores séricos de la creatina quinasa comparados con secuenciación para miotilina, para laminina A/C, sarcoglicanos, calpaína 3 y disferlina, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas?

2.5. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot y la de Western comparada con secuenciación para miotilina, para laminina A/C, sarcoglicanos, calpaína 3 y disferlina, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para diagnóstico de distrofia de cinturas?

2.6. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el estudio histológico comparado con secuenciación para miotilina, laminina A/C, calpaína y disferlina, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas?

2.7. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular el estudio histológico comparado con genotipificación del gen que codifica para disferlina, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas?

2.8. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular la prueba inmunoblot en sangre comparada con genotipificación del gen que codifica para disferlina, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas?

2.9. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular la prueba inmunoblot en sangre comparada con el análisis de repeticiones en la región D4Z4, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia facioescapulohumeral?

2.10. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba de inmunoblot en sangre comparada con el análisis de expansión de tripletas de DMPK1, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico distrofia miotónica tipo 1?

2.11. **¿En un paciente con debilidad muscular y valores séricos de creatina quinasa altos,** qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene la electromiografía para el diagnóstico de enfermedad primaria de la fibra muscular?

Tratamiento

3. Tratamiento farmacológico

3.1. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con esteroides en pacientes sin debilidad comparado con el inicio de esteroides en pacientes con debilidad, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga, mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas patológicas de cadera, vertebrales y no vertebrales, a uno y cinco años?

3.2. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntomas de debilidad el tratamiento con deflazacort o con prednisona intermitente comparado con el tratamiento con prednisona continua, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas patológicas de cadera, vertebrales y no vertebrales, a dos años?

3.3. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con ataluren comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

3.4. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con creatina comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

3.5. ¿En pacientes con distrofia miotónica con hipersomnia diurna, el tratamiento con modafinilo comparado con no darlo mejora la calidad de vida, disminuye la somnolencia diurna y no aumenta la hipertensión pulmonar, a dos meses?

4. Dieta y suplementos dietéticos

4.1. ¿En pacientes con distrofia muscular, la dieta alta en proteínas comparada con no hacer cambios en la dieta, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

4.2. ¿En pacientes con distrofia muscular el uso de suplementos como ácidos grasos, omega 3 o el uso de suplemento de vitamina E o de selenio comparado con no usar suplementos, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

5. Tratamiento de osteoporosis

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntoma de debilidad, el uso de esteroide con suplemento de calcio, vitamina D y bifosfonato o el uso de esteroide con suplemento de calcio y vitamina D durante un año comparado con el tratamiento con esteroide sin suplementos, reduce la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales y no vertebrales, y no aumenta los síntomas de intolerancia gástrica, a dos y cinco años?

6. Otros tratamientos

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con células madre, comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente y no aumenta la frecuencia de infección local y sepsis a un año?

7. Indicaciones de tratamiento quirúrgico

7.1. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis mayor de 20 grados, la cirugía de fijación espinal comparada con la ortésis, es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea, disminuir el dolor, mejorar el aspecto cosmético, el posicionamiento en la silla de ruedas, mejora la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

7.2. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne y escoliosis mayor de 20 grados, la cirugía de fijación espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea, disminuir el dolor, mejorar el aspecto cosmético, el posicionamiento en la silla de ruedas, mejorar la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

7.3. ¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con la ortésis tobillo-pie (OTP), es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

7.4. ¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

7.5. ¿En pacientes con distrofia muscular de cinturas, realizar cirugía de fijación de la escapula comparado con no hacerlo, es más efectivo para mantener la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), funcionamiento ocupacional, mejora la calidad de vida, disminuye el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

7.6. ¿En pacientes con distrofia muscular sin deambulación con contracturas articulares, las cirugías de alargamiento tendinoso comparadas con tratamiento expectante, mejoran la calidad de vida y la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), disminuye el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

8. Tratamiento dispositivos

8.1. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos y/o el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia con un aumento en la aparición neumotórax y de hemorragia de tráquea, a un año?

8.2. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, la implantación de un marcapaso diafragmático comparado con no hacerlo, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a infección local a seis meses y un año?

8.3. ¿En pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usarlos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a aparición de neumotórax ni a hemorragia de tráquea, a un año?

Rehabilitación

9. Ejercicio terapéutico

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el ejercicio de fortalecimiento excéntrico, isométrico, isotónico o el aeróbico comparado con el cuidado usual, mejora la independencia funcional en actividades diarias (básicas e instrumentales) a uno y tres años?

10. Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas

10.1. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis mayor de 20 grados, la ortésis espinal comparada con el tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea, disminuir el dolor, mejorar el aspecto cosmético, el posicionamiento en la silla de ruedas y mejora la calidad de vida a uno y tres años?

10.2. ¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la ortésis tobillo-pie (OTP) comparada con tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente y mejorar la calidad de vida a uno y tres años?

10.3. ¿En niños con distrofia muscular con alteración de la marcha, el uso de silla de ruedas eléctrica comparada con la silla de ruedas manual, mejora la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), la calidad de vida y el funcionamiento ocupacional a uno y tres años?

11. Intervención psicosocial

11.1 ¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, la intervención psicológica comparada con el cuidado usual, disminuye la ansiedad, la depresión y mejora la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

11.2 ¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, las estrategias de terapia de familia comparadas con el cuidado usual, disminuyen la ansiedad, la depresión y mejoran la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

11.3 ¿En pacientes con distrofia muscular las estrategias lúdicas y recreativas comparadas con fisioterapia, mejoran la capacidad de caminar en forma independiente, la calidad de vida y el bienestar emocional?

12. Seguimiento

¿En pacientes con distrofia muscular las escalas funcionales comparadas con las pruebas de laboratorio o marcadores biológicos, son más precisas para evaluar el pronóstico sobre la capacidad de caminar de forma independiente, la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales) y el funcionamiento ocupacional, a uno y tres años?

Complicaciones

13. Diagnóstico

13.1. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, cuándo debe hacerse la evaluación por cardiología?

13.2. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de un electrocardiograma?

13.3. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker o de cinturas, cuándo está indicada la realización de una polisomnografía completa con oximetría?

13.4. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de una prueba para diagnosticar la escoliosis?

13.5. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de cardiomiopatía, el ecocardiograma o gammagrafía de perfusión miocárdica comparado con la resonancia nuclear magnética es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar cardiomiopatía?

13.6. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar, la gammagrafía ventilación perfusión o los gases arteriales comparada con la espirometría es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar enfermedad restrictiva pulmonar?

13.7. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker o de cinturas y sospecha de síndrome de apnea e hipopnea de sueño, la polisomnografía completa comparada con la polisomnografía ambulatoria es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar apnea de sueño?

13.8. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la realización de osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a uno y cinco años?

13.9. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker que reciben corticoides y que no reciben corticoides, la realización de osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida en uno y cinco años?

13.10. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas la evaluación neuropsicológica completa comparada con la evaluación de test de inteligencia (cociente intelectual) y con evaluación psicopedagógica, permite cambios en la respuesta educativa y mejora el rendimiento escolar?

13.11. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica con escalas comparada con la evaluación psiquiátrica especializada es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de trastornos del afecto (ansiedad- depresión)?

13.12. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica o la videofaringolaringoscopia comparada con la videofluoroscopia deglutoria, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de disfagia y broncoaspiración?

13.13. ¿En pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral, las pruebas informales de audición comparadas con la audiometría, son más precisas (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de hipoacusia?

14. Tratamiento de complicaciones

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, hacer terapia respiratoria, comparado con no hacerlo, reduce la mortalidad y la frecuencia de infección respiratoria y mejora la calidad de vida y la disnea en un año?

Consejería genética

15. ¿En un familiar asintomático de un paciente con distrofia muscular de Duchenne o Becker, miotónica tipo 1 y 2, facioescapulohumeral o de cinturas, cuáles factores (tipo de distrofia, genéticos, de expectativa obstétrica y sociales) indican la necesidad de solicitar pruebas genéticas de extensión?

16. ¿En un familiar asintomático de un paciente con distrofia muscular de Duchenne o Becker, miotónica tipo 1 y 2, facioescapulohumeral o de cinturas, cuánto aumenta la probabilidad de tener un hijo que desarrolle la enfermedad comparado con quien no tiene antecedente familiar?

Diagnóstico

1. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en Duchenne

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Duchenne?

2. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en Becker

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Becker?

3. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica tipo 1

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

4. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica tipo 2

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 2?

5. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en facioescapulohumeral

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular facioescapulohumeral?

6. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en distrofia de cinturas

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular de cinturas?

7. Creatina quinasa vs inmunohistoquímica con seguimiento clínico

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el valor sérico de la creatina quinasa comparado con el estándar de oro (inmunohistoquímica más seguimiento clínico), ayuda a discriminar las distrofias musculares tipo Duchenne/Becker, de cinturas y fascioescapulohumeral de otras enfermedades neuromusculares?

8. Electromiografía de diagnóstico

¿En un paciente con debilidad muscular y valores séricos de creatina quinasa altos, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene la electromiografía para el diagnóstico de enfermedad primaria de la fibra muscular?

9. Pruebas de Western Blot, inmunohistoquímica vs pruebas moleculares en Duchenne

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot o el estudio con inmunohistoquímica para la distrofina comparada con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?

10. Diagnóstico de laboratorio de distrofia miotónica tipo 1

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba Southern Blot en sangre comparado con el estándar de oro (análisis de expansión de tripletas de DMPK 1), qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

11. Diagnóstico de laboratorio de distrofia fascioescapulohumeral

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular FSH el análisis por Southern Blot de repeticiones en la región D4Z4, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia facioescapulohumeral?

12. Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular de cinturas, las pruebas de Western Blot para calpaína 3, disferlina, sarcoglicanos y lamina A/C comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para diagnóstico de estas distrofias?

13. Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas tipo 2B

¿En pacientes con sospecha de disferlinopatía, la prueba de inmunoblot en sangre comparada con las pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas tipo 2B o disferlinopatía?

14. Diagnóstico por inmunohistoquímica de distrofia de cinturas

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular de cinturas, el estudio inmunohistoquímico para sarcoglicanos, disferlina, caveolina 3, alfa distroglicano, laminina alfa 2, miotilina, lamina A/C, comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de estas distrofias?

Tratamiento

15. Tratamiento con esteroides

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne dar esteroides comparado con no dar tratamiento, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida, y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a dos años?

16. Tratamiento con esteroides en pacientes con Duchenne asintomáticos

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con esteroides en pacientes sin debilidad comparado con el inicio de esteroides en pacientes con debilidad, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida, y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a uno y cinco años?

17. Tratamiento con esteroides intermitente vs continuo

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con deflazacort o con prednisona intermitente comparado con el tratamiento con prednisona continua, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de escoliosis, la disnea y la fatiga, y no aumenta, la frecuencia de cataratas o de fracturas patológicas de cadera o fracturas no vertebrales, a un año?

18. Tratamiento con ataluren

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con ataluren comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

19. Tratamiento con creatina

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con creatina comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

20. Tratamiento con modafinilo distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con hipersomnia diurna, el tratamiento con modafinilo comparado con no darlo mejora la calidad de vida, disminuye la somnolencia diurna y no aumenta la hipertensión pulmonar, a dos meses?

Dieta y suplementos

21. Dieta alta en proteínas

¿En pacientes con distrofia muscular, la dieta alta en proteínas comparada con no hacer cambios en la dieta, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

22. Uso de suplementos alimenticios

¿En pacientes con distrofia muscular el uso de suplementos como ácidos grasos, omega 3 o el uso de suplemento de vitamina E o de selenio comparado con no usar suplementos, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

23. Tratamiento de osteoporosis

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntomas de debilidad, el uso de esteroides con suplemento de calcio, vitamina D y bifosfonato comparado con igual tratamiento pero sin bifosfonatos o con solo esteroides durante un año, reduce la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, y no vertebrales y no aumenta los síntomas de intolerancia gástrica a dos y cinco años?

24. Tratamiento con células madre

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con células madre, comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente y no aumenta la frecuencia de infección local y sepsis a un año?

Indicaciones de tratamiento quirúrgico

25. Cirugía, ortésis y tratamiento expectante para la escoliosis en Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía de fijación espinal comparada con la ortésis, es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía de fijación espinal comparada con el tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar el mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis >20°, la ortésis espinal comparada con el tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, a uno y tres años?

26. ATA, OTP y tratamiento expectante para pie en equino en Duchenne

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con la ortésis tobillo-pie (OTP), es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

27. Fijación escapular

¿En pacientes con distrofia muscular, realizar la cirugía de fijación de la escapula comparado con no hacerlo, es más efectivo para mantener la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), funcionamiento ocupacional, mejorar la calidad de vida y disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

28. Cirugías de alargamiento tendinoso vs tratamiento expectante

¿En pacientes con distrofia muscular con o sin ambulación con contracturas articulares, las cirugías de alargamiento tendinoso comparadas con tratamiento expectante, mejoran la calidad de vida y la independencia funcional en actividades de la vida diaria básicas e instrumentales, disminuye el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

Tratamiento con dispositivos

29. Uso nocturno de dispositivos de presión positiva

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos y/o el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocian con un aumento en la aparición neumotórax y de hemorragia de tráquea, a un año?

30. Marcapaso diafragmático

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, la implantación de un marcapaso diafragmático comparado con no hacerlo, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a infección en el área de inserción a 6 meses y un año?

31. Dispositivos de ventilación en pacientes con distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a aparición de neumotórax ni a hemorragia de tráquea a un año?

32. Terapia respiratoria en distrofia muscular de Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, hacer terapia respiratoria comparada con no hacerla, reduce la mortalidad y la frecuencia de infección respiratoria y mejora la calidad de vida y la disnea en un año?

Rehabilitación

33. Ejercicio Terapéutico

¿En pacientes con distrofia muscular el ejercicio de fortalecimiento excéntrico, isométrico, isotónico o el aeróbico comparado con el cuidado usual, mejora la independencia funcional en actividades diarias (básicas e instrumentales) a uno y tres años?

Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas

34. OTP y ORTP versus tratamiento expectante

¿En niños con distrofia muscular que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la ortésis tobillo-pie (OTP) o la ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) comparadas con el tratamiento expectante, son más efectivas para preservar la capacidad de caminar de forma independiente y mejorar la calidad de vida a uno y tres años?

35. Silla de ruedas eléctrica vs silla de ruedas manual

¿En pacientes con distrofia muscular con alteración de la marcha, el uso de silla de ruedas eléctrica comparada con la silla de ruedas manual, mejora la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), la calidad de vida y el funcionamiento ocupacional a uno y tres años?

Intervención psicosocial

36. Estrategias de terapia familia

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, la intervención psicológica comparada con el cuidado usual, disminuye la ansiedad, la depresión y mejora la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, las estrategias de terapia de familia comparadas con el cuidado usual, disminuyen la ansiedad, la depresión y mejoran la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

37. Estrategias lúdicas y recreativas versus fisioterapia

¿En pacientes con distrofia muscular las estrategias lúdicas y recreativas comparadas con fisioterapia, mejoran la capacidad de caminar en forma independiente, la calidad de vida y el bienestar emocional?

38. Escalas de seguimiento

¿En pacientes con distrofia muscular las escalas funcionales comparadas con las pruebas de laboratorio o marcadores biológicos, son más precisas para evaluar el pronóstico sobre la capacidad de caminar de forma independiente, la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales) y el funcionamiento ocupacional, a uno y tres años?

Complicaciones de diagnóstico

39. Cuándo está indicada la realización de una evaluación por cardiología

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, cuándo debe hacerse la evaluación por cardiología?

40. Electrocardiograma en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de un electrocardiograma?

41. EKG o gammagrafía de perfusión miocárdica vs RNM

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de cardiomiopatía, el ecocardiograma o gammagrafía de perfusión miocárdica comparado con la Resonancia Nuclear Magnética es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar cardiomiopatía?

42. Gammagrafía ventilación perfusión o gases arteriales vs espirometría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar, la gammagrafía ventilación perfusión o los gases arteriales comparada con la espirometría es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar enfermedad restrictiva pulmonar?

43. Cuándo está indicada la realización de una polisomnografía con oximetría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne- Becker, de cinturas o miotónica, cuándo está indicada la realización de una polisomnografía completa con oximetría?

44. Polisomnografía completa vs ambulatoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker o de cinturas, y sospecha de síndrome de apnea e hipopnea de sueño, la polisomnografía completa comparada con la polisomnografía ambulatoria, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar apnea de sueño?

45. Prueba para diagnosticar escoliosis en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de una prueba para diagnosticar escoliosis?

46. Osteodensitometría vs escalas FRAX/Q-FRACTURE

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor, y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker que reciben corticoides y no reciben corticoides, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor, y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

47. Evaluación neuropsicológica vs test de inteligencia

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas la evaluación neuropsicológica completa comparada con la evaluación de test de inteligencia (cociente intelectual) y con evaluación psicopedagógica, mejora el rendimiento escolar?

48. Evaluación psiquiátrica especializada vs escalas

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne-Becker, la evaluación clínica con escalas comparada con la evaluación psiquiátrica especializada, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de trastornos del afecto (ansiedad-depresión)?

49. Videofaringolaringoscopia vs videofluroscopia deglutoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica o la videofaringolaringoscopia comparada con la videofluoroscopia deglutoria, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de disfagia y broncoaspiración?

50. Pruebas informales de audición vs audiometría

¿En pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral, las pruebas informales de audición comparadas con la audiometría, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de hipoacusia?

Asesoría genética

51. Pruebas genéticas de extensión en familiares asintomáticos

¿En un familiar asintomático de un paciente con distrofia muscular de Duchenne o Becker, miotónica tipo 1 y 2, fascioescapulohumeral o de cinturas, cuáles factores (tipo de distrofia, genéticos, de expectativa obstétrica y sociales) indican la necesidad de solicitar pruebas genéticas de extensión?

Anexo 4
Calificación de la importancia de los desenlaces por parte del GDG

Desenlace	Leidy Orozco	Juan Carlos Arango	William Cornejo	Natalia Acosta	Álvaro Sanabria	Sandra Isaza	Marcela Vélez	Luz Helena Lugo	Mediana	Desenlace	Final
Disminución mortalidad	9	8	5	9	9	8	8	9	9	Mortalidad	8
Capacidad de caminar en forma independiente	9	6	8	9	8	8	7	8	8	Capacidad de caminar en forma independiente	8
Reducción progresión escoliósis	6	6	5	7	7	6	6	7	6	Escoliósis	6
Reducción disnea	9	7	5	5	7	8	8	6	7	Disnea	7
Reducción fatiga	8	6	8	5	5	9	9	6	7	Fatiga	7
Mejoría calidad de vida	9	9	9	8	8	8	9	9	9	Calidad de vida	9
										Desenlace	Final
No aumento frecuencia cataratas	4	5	6	4	5	4	4	4	4	Cataratas	4
No aumento de peso	5	4	4	5	2	4	5	4	4	Sobrepeso	4
Fractura de cadera	7	8	6	8	6	6	7	7	7	Fractura de cadera	7
No aumento de fracturas vertebrales	7	4	6	7	6	7	4	4	6	Fracturas vertebrales	6
No aumento de fracturas hueso no vertebral	6	3	5	6	5	6	3	5	5	Otras fracturas	5
No aumento de intolerancia gástrica	4	2	3	4	3	6	3	3	3	Intolerancia gástrica	3

Anexo 4. Calificación de la importancia de los desenlaces por parte del GDG

No aumento frecuencia de infecciones	5	2	6	7	3	6	5	5	5	Infección local	5
Sepsis	9	9	8	8	9	8	9	9	9	Sepsis	9
										Desenlace	Final
Disminución de la somnolencia diurna	4	5	9	8	3	8	7	5	6	Somnolencia diurna	6
No aumento hipertensión pulmonar	4	6	5	6	7	5	4	3	5	Hipertensión pulmonar	5
No aumento de neumotórax	9	6	9	9	8	6	8	8	8	Neumotórax	8
No aumento de hemorragia de tráquea	7	8	8	8	7	7	6	5	7	Hemorragia de tráquea	7
Reducción frecuencia de infección respiratoria	7	9	8	9	7	7	8	8	8	Infección respiratoria	8
Preservación función pulmonar	9			7	6	7	7	7	7	Preservación función pulmonar	7
Dolor	9	6	8	9	8	8	7	8	8	Dolor	8
										Desenlace	Final
Mejoría aspecto cosmético	4			6	2	5	4	4	4	Aspecto cosmético	4
Mejoría del posicionamiento en silla de ruedas	7			6	3	5	5	5	5	Posicionamiento en silla de ruedas	5
Independencia funcional (básicas y complejas)	9			8	8	9	9	9	9	Independencia funcional (básicas e instrumentales)	9
Mejoría funcionamiento ocupacional	8			8	6	6	7	7	7	Funcionamiento ocupacional	7
Disminución ansiedad	8			9	5	6	4	6	6	Ansiedad	6
Disminución depresión	8			9	5	5	5	6	6	Depresión	6
Mejoría relación pareja	8			7	4	4	6	6	6	Mejoría relación pareja	6
Rendimiento escolar	8	7	6	8	7	6	6	6	7	Rendimiento escolar	7

										Desenlace	Final
Verdaderos positivos	4	5	9	8	3	8	7	5	6	Proporción verdaderos positivos	6
Verdaderos negativos	4	5	9	8	3	8	7	5	6	Proporción verdaderos negativos	6
Falsos positivos	7	6	8	9	6	7	8	8	8	Proporción falsos positivos	8
Falsos negativos	8	7	6	6	8	8	9	8	8	Proporción falsos negativos	8
Sensibilidad	2	3	1	1	3	2	1	2	2	Sensibilidad	2
Especificidad	2	3	1	1	3	2	1	2	2	Especificidad	2
LR positivo	3	3	3	4	4	6	2	3	3	LR positivo	3
LR negativo	3	3	3	4	4	6	2	3	3	LR negativo	3

Anexo 5
Búsqueda de guías de práctica clínica

Terminología				
#	**Término español**	**Término MeSH**	**Términos no Mesh que reemplazan (sinónimos que apoyan la búsqueda)**	**Definición (tomadas del MeSH)**
1	Distrofias musculares	Muscular Dystrophies	Muscular Dystrophy - Myodystrophica - Myodystrophy	A heterogeneous group of inherited MYOPATHIES, characterized by wasting and weakness of the SKELETAL MUSCLE. They are categorized by the sites of MUSCLE WEAKNESS; AGE OF ONSET; and INHERITANCE PATTERNS.
2	Distrofias musculares Cintura Miembro	Muscular Dystrophies, Limb-Girdle	Limb-Girdle Muscular Dystrophies - Limb-Girdle Muscular Dystrophy - Muscular Dystrophy, Limb-Girdle	A heterogenous group of inherited muscular dystrophy that can be autosomal dominant or autosomal recessive. There are many forms (called LGMDs) involving genes encoding muscle membrane proteins such as the sarcoglycan. (SARCOGLYCANS) complex that interacts with DYSTROPHIN. The disease is characterized by progressing wasting and weakness of the proximal muscles of arms and legs around the HIPS and SHOULDERS (the pelvic and shoulder girdles).
3	Distrofia Muscular de Duchenne	Muscular Dystrophy, Duchenne	Becker Muscular Dystrophy - Cardiomyopathy, Dilated - Childhood Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic - Childhood Pseudohypertrophic Muscular Dystrophy - Muscular Dystrophy, Pseudohypertrophic	An X-linked recessive muscle disease caused by an inability to synthesize DYSTROPHIN, which is involved with maintaining the integrity of the sarcolemma. Muscle fibers undergo a process that features degeneration and regeneration. Clinical manifestations include proximal weakness in the first few years of life, pseudohypertrophy, cardiomyopathy (see MYOCARDIAL DISEASES), and an increased incidence of impaired mentation. Becker muscular dystrophy is a closely related condition featuring a later onset of disease (usually adolescence) and a slowly progressive course. (Adams et al., Principles of Neurology, 6th ed, p1415)

4	Distrofía Muscular Facioescupulohumeral	Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral	Facioscapulohumeral Atrophy - Landouzy-Dejerine Dystrophy	An autosomal dominant degenerative muscle disease characterized by slowly progressive weakness of the muscles of the face, upper-arm, and shoulder girdle. The onset of symptoms usually occurs in the first or second decade of life. Affected individuals usually present with impairment of upper extremity elevation. This tends to be followed by facial weakness, primarily involving the orbicularis oris and orbicularis oculi muscles. (Neuromuscul Disord 1997;7(1):55-62; Adams et al., Principles of Neurology, 6th ed, p1420)
5	Distrofía Miotónica	Myotonic Dystrophy	Congenital Myotonic Dystrophy - Myotonia Atrophica - Myotonia Dystrophica - Steinert Disease	An autosomal dominant neuromuscular disorder which usually presents in early adulthood, characterized by progressive muscular atrophy (most frequently involving the hands, forearms, and face), myotonia, frontal baldness, lenticular opacities, and testicular atrophy. Cardiac conduction abnormalities, diaphragmatic weakness, and mild INTELLECTUAL DISABILITY may also occur. Congenital myotonic dystrophy is a severe form of this disorder, characterized by neonatal MUSCLE HYPOTONIA, feeding difficulties, respiratory muscle weakness, and an increased incidence of INTELLECTUAL DISABILITY. (From Adams et al., Principles of Neurology, 6th ed, pp1423-5; Joynt, Clinical Neurology, 1997, Ch16, pp16-7)
6	Procedimientos y técnicas de diagnóstico	Diagnostic Techniques and Procedures - Clinical Laboratory Techniques	Laboratory Techniques, Clinical - Laboratory Diagnosis - Diagnoses and Laboratory Examinations	Methods, procedures, and tests performed to diagnose disease, disordered function, or disability.
7	Inmunohisto-químico	Immunohisto-chemistry	Immunocytochemistry - Histocytochemistry	Histochemical localization of immunoreactive substances using labeled antibodies as reagents.
8	Técnicas de diagnóstico molecular	Molecular Diagnostic Techniques	Molecular Diagnostic Testing	MOLECULAR BIOLOGY techniques used in the diagnosis of disease.
9	CPK	Creatine Kinase	Creatine Phosphokinase - Macro-Creatine Kinase	A transferase that catalyzes formation of PHOSPHOCREATINE from ATP + CREATINE. The reaction stores ATP energy as phosphocreatine. Three cytoplasmic ISOENZYMES have been identified in human tissues: the MM type from SKELETAL MUSCLE, the MB type from myocardial tissue and the BB type from nervous tissue as well as a mitochondrial isoenzyme. Macro-creatine kinase refers to creatine kinase complexed with other serum proteins.

10	Prueba genética	Genetic Testing	Genetic Predisposition Testing - Genetic Screening	Detection of a MUTATION; GENOTYPE; KARYOTYPE; or specific ALLELES associated with genetic traits, heritable diseases, or predisposition to a disease, or that may lead to the disease in descendants. It includes prenatal genetic testing.
11	Inmunoblot	Immunoblotting	Immunoblot - Immunoassay	Immunologic method used for detecting or quantifying immunoreactive substances. The substance is identified by first immobilizing it by blotting onto a membrane and then tagging it with labeled antibodies.
14	Estudio histológico - Estudio histoquímico	Histological Techniques - Histocytochemistry	Histologic Technics - Technics, Histologic	Methods of preparing tissue for examination and study of the origin, structure, function, or pathology. - Study of intracellular distribution of chemicals, reaction sites, enzymes, etc., by means of staining reactions, radioactive isotope uptake, selective metal distribution in electron microscopy, or other methods.
15	Genotipificación	Genotyping Techniques	Genotype Determination Methods	Methods used to determine individuals' specific ALLELES or SNPS (single nucleotide polymorphisms).
16	Electromiografía	Electromyography	Electrodiagnosis	Recording of the changes in electric potential of muscle by means of surface or needle electrodes.
17	Electrocardio-grama	Electrocardiography	Diagnostic Techniques, Cardiovascular	
18	Esteroides	Steroids	Deflazacort - Prednisone - Ataluren - Creatina	
19	Procedimientos ortopédicos	Orthopedic Procedures	Orthoses – orthosis	
20	Equipo ortopédico	Orthopedic Equipment	Orthotic devices	
21	Terapia respiratoria - Respiración mecánica	Respiratory Therapy - Respiratory Mechanics	Respiratory, Insufficiency - Respiraton, Artificial - Ventilators, Mechanical	

Recursos Web para búsqueda de guías de práctica clínica

Tipología		Organización	URL
COMPILADORES, REGISTROS O CLEARINGHOUSE	1	NCG National Guideline Clearinghouse	www.guideline.gov
	2	NHS. National Institute fot Health and Clinical Excellence	http://www.nice.org.uk
	3	Medical Journal of Australia	http://www.mja.com.au/public/guides/guides.html
	4	GAIN. Guidelines and Audit Implementation Network	http://www.gain-ni.org
	5	Handbook of United Kingdom and European clinical guidelines	http://www.eguidelines.co.uk/
	6	CMA Infobase, Canadian Medical Association	www.cma.ca/index.cfm/ci_id/54316/la_id/1.htm
	7	Patient	http://www.patient.co.uk/guidelines.asp
	8	Portal de Guías Clínicas de España	http://portal.guiasalud.es
	9	Online Wiley EBM Guidelines Database	http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/0470057203
	10	Guideline Central	http://www.guidelinecentral.com/
ORGANISMOS ELABORADORES	12	NHMRC National Health and Medical Research Council	http://www.clinicalguidelines.gov.au/
	14	GPC de la American Academy of Pediatrics	http://aappolicy.aappublications.org/
	16	Guidelines International Network - promoting systematic development of clinical practice guidelines	http://www.g-i-n.net
	17	NZGG New Zeland Guidelines Group	www.nzgg.org.nz/index.cfm
	18	SING Scottish Intercollegiate Network	www.sing.ac.uk
	19	ICSI Institute for Clinical Systems Imprevement	www.icsi.org/guidelines_and_more/
	20	South African Departament of Health	http://www.doh.gov.za/docs/index.html
	21	ACP American College of Physicians	www.acponline.org/clinical_information/guidelines/
	22	PNLG Piano Nazionale per le Linee Guida	http://www.snlg-iss.it/
	23	British Columbia	http://www.bcguidelines.ca/gpac/
	24	Eurogentest	http://www.eurogentest.org/
	25	Guidelines Advisory Committee	http://www.gacguidelines.ca/
	26	National Center for Biotechnology Information	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/

Asociaciones y Redes en DM	27	Duchenne Foundation Australia	http://www.duchennefoundation.org.au/ https://www.diigo.com/user/dmdfoundation
	28	TREAT-NMD	http://www.treat-nmd.eu/
	29	Medical Home Portal	http://www.medicalhomeportal.org/
	30	American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine	http://www.aanem.org/
	31	American Academy of Neurology	http://www.aan.com/
	32	Centers for disease control and prevention	http://www.cdc.gov/ncbddd/musculardystrophy/index.html
	33	Muscular Dystrophy Association	http://www.mdausa.org/
	34	Parent Project Muscular Dystrohpy	http://www.parentprojectmd.org/
	35	Muscular Dystrophy Association	http://mda.org/
BASES DE DATOS ELECTRÓNICAS	36	EMBASE Experta Medical data base	www.embase.com
	37	LILACS Literatura Latinoamérica y del Caribe en Ciencias de la Salud	http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&base=LILACS&lang=i&form=F
	38	CINAHL Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature	www.cinahl.com
	39	Cochrane Library Plus	http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html
	40	Current Controlled Trials	http://controlled-trials.com
	41	WHOLIS Sistema de información de la Biblioteca de la OMS	http://www.who.int/library/services/obtain/es/index.html
	42	PAHO Catálogo de la Biblioteca Sede de la OPS	http:publications.paho.org
	43	HTA - Heath Technology Assessment database	http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/Home.aspx?DB=HTA
	44	AMED Allied and complementary Medicine Database	http://www.ovid.com/site/catalog/DataBase/12.jsp
	45	MEDCARIB Literatura del Caribe en Ciencias de la Salud	www.bireme.br
	46	Intute (Directorio de sitios web)	http://www.intute.ac.uk/

BUSCADORES Y METABUSCADORES	47	PubMed	http://www.ncbi.nih.gov/entrez/query.fcgi
	48	Pubgle	http://www.pubgle.com/buscar.htm
	49	TripDatabase	http://www.tripdatabase.com/index.html
	50	FISTERRA	http://www.fisterra.com/recursos_web/castellano/c_guias_clinicas.asp
	51	Google Scholar	http://scholar.google.com/
	52	SCIRUS	www.scirus.com

Guías recuperadas en la búsqueda

1	2008 Diagnostics and Therapy of Muscle Channelopathies – Guidelines of the Ulm Muscle Centre
2	2002 107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands
3	2010 Best Practice Guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies
4	2005 Cardiovascular Health Supervision for Individuals Affected by Duchenne or Becker Muscular Dystrophy
5	2007 American College of Chest Physicians Consensus Statement on the Respiratory and Related Management of Patients With Duchenne Muscular Dystrophy Undergoing Anesthesia or Sedation
6	2010 Diagnosis and Management of Duchenne Muscular Dystrophy guideline
7	2010 Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management
8	2010 Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care
9	2006 145th ENMC International Workshop: Planning for an International Trial of Steroid Dosage Regimes in DMD (FOR DMD)
10	2005 Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society
11	2004 128th ENMC International Workshop on 'Preclinical optimization and Phase I/II Clinical Trials Using Antisense Oligonucleotides in Duchenne Muscular Dystrophy
12	2004 Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy ATS Consensus Statement

13	2004 Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids
14	2010 Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2
15	2010 Best practice guidelines on genetic diagnostics of Facioscapulohumeral muscular dystrophy: Workshop
16	2007 EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies
17	2012 Guidelines for respiratory management of children with neuromuscular weakness
18	2012 Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker
19	2011 Recomendaciones de buenas prácticas para el diagnóstico genético de la distrofia miotónica
20	2011 EFNS guidelines for the molecular diagnosis of neurogenetic disorders: motoneuron, peripheral nerve and muscle disorders
21	2009 Best evidence statement (BESt). Growth hormone therapy in Duchenne muscular dystrophy
22	Motor neurone disease: The use of non-invasive ventilation in the management of motor neurone disease
Guías de aspectos relacionados con DM	
1	Home mechanical ventilation: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline
2	Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient
3	ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhytmias and the prevention of sudden cardiac death
4	ACC/AHA/HRS 2008 Practice Guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities
5	ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing
6	ATS/ERS Interpretative strategies for lung function tests

Guías seleccionadas para evaluación AGREE II por el GDG

1	107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands
2	Best Practice Guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies
3	Cardiovascular Health Supervision for Individuals Affected by Duchenne or Becker Muscular Dystrophy
4	Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society
5	Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy ATS Consensus Statement
6	Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids
7	Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2
8	Best practice guidelines on genetic diagnostics of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Workshop
9	EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies
10	Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker 2012
11	Recomendaciones de buenas prácticas para el diagnóstico genético de la distrofia miotónica 2011
12	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1 y part 2

Anexo 6
Evaluación de las guías de práctica clínica con AGREE II

Figura 1. Resumen de Búsqueda de GPC en Distrofia Muscular

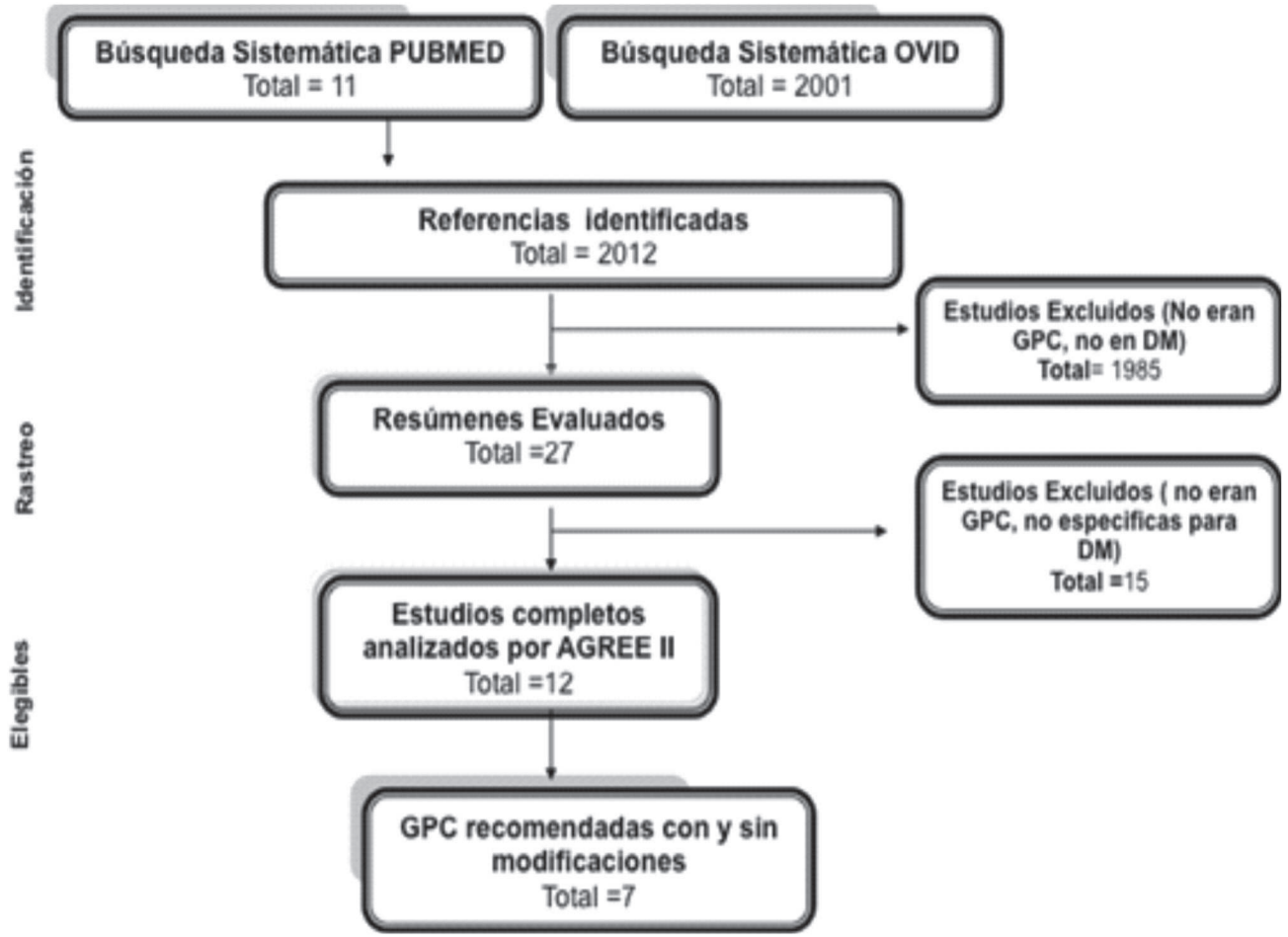


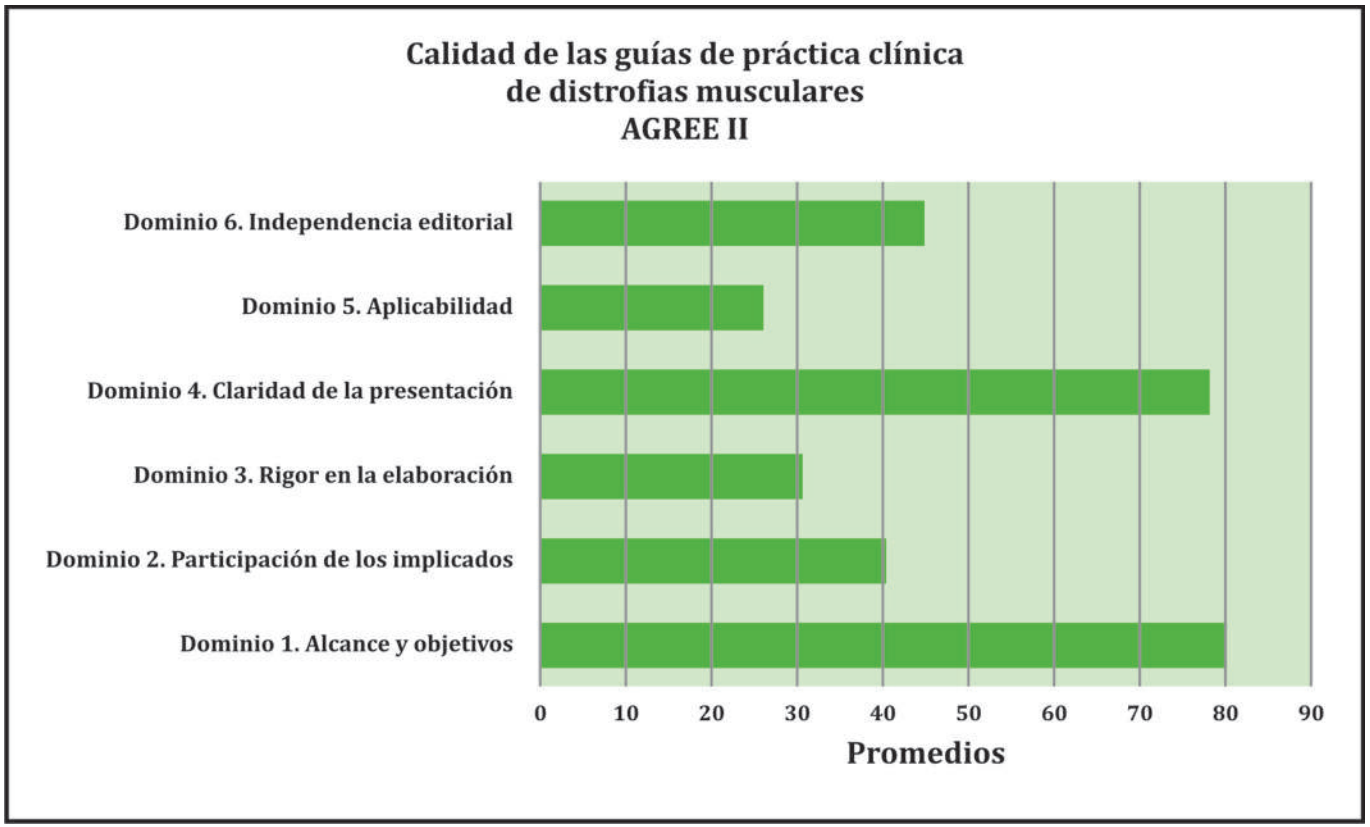
Tabla 1. Calificación global de las Guías Evaluadas

	Nombre de la Guía	Calificación en Rigor metodológico	Calificación por AGREE II
1	107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands	24%	No recomendada
2	Best Practice Guidelines on molecular diagnostics in Duchenne/Becker muscular dystrophies	17%	No recomendada
3	Cardiovascular Health Supervision for Individuals Affected by Duchenne or Becker Muscular Dystrophy	11%	No recomendada
4	Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society	72%	Recomendada con modificaciones
5	Respiratory Care of the Patient with Duchenne Muscular Dystrophy ATS Consensus Statement	24%	Recomendada con modificaciones
6	Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids	41%	Recomendada con modificaciones
7	Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2	19%	No recomendada
8	Best practice guidelines on genetic diagnostics of facioscapulohumeral muscular dystrophy: Workshop	21%	No recomendada
9	EFNS guideline on diagnosis and management of limb girdle muscular dystrophies	51%	Recomendada con modificaciones
10	Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker 2012	17%	Recomendada con modificaciones
11	Recomendaciones de buenas prácticas para el diagnóstico genético de la distrofia miotónica 2011	17%	Recomendada con modificaciones
12	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1 y part 2	48%	Recomendada con modificaciones

Tabla 2. Calificación por dominios de las Guías Evaluadas

	Dominio 1. Alcance y objetivos	Dominio 2. Participación de los implicados	Dominio 3. Rigor en la elaboración	Dominio 4. Claridad de la presentación	Dominio 5. Aplicabilidad	Dominio 6. Independencia editorial
1	85,185	44,444	24,306	74,074	25,000	16,667
2	85,185	57,407	17,361	64,815	37,500	22,222
3	86,111	36,111	10,417	86,111	12,500	0,000
4	86,111	61,111	71,875	83,333	45,833	50,000
5	92,593	44,444	24,306	81,481	11,111	41,667
6	75,926	75,926	40,972	83,333	41,667	27,778
7	68,519	27,778	18,750	62,963	12,500	22,222
8	83,333	37,037	20,833	59,259	22,222	50,000
9	85,185	12,963	50,694	74,074	15,278	77,778
10	57,407	9,259	16,667	90,741	31,944	66,667
11	62,963	9,259	19,444	88,889	33,333	66,667
12	93,651	69,048	50,446	88,889	25,000	97,619
Promedio	80,181	40,399	30,506	78,164	26,157	44,940

Figura 2. Calidad por dominios de las GPC evaluadas



Anexo 7
Búsqueda de la evidencia

Diagnóstico

1. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Duchenne

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Duchenne?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Manual	(Muscular Dystrophy, Duchenne*) AND diagnosis	1466			1028	36	55	0		19
Búsqueda Sistemática	muscular dystrophies'/exp/mj and 'clinical laboratory techniques'/exp/mj and ([cochrane review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [meta analysis]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [systematic review]/lim) and [humans]/lim	21	0	0	0	0	0	0		0
Otras búsquedas		5	4	4	4	0	0	0		0
Guías de práctica clínica *	Bushby 2010. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Juan-Mateu 2012. Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker	12	12	12	10	0	0	0		2

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

2. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Becker

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Becker?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Manual	(Muscular Dystrophy, Duchenne*) AND diagnosis	1466			1028	55	44	0		11
Búsqueda Sistemática	muscular dystrophies'/exp/mj and 'clinical laboratory techniques'/exp/mj and ([cochrane review]/lim or [controlled clinical trial]/lim or [meta analysis]/lim or [randomized controlled trial]/lim or [systematic review]/lim) and [humans]/lim	21	0	0	0	0	0	0		0
Otras búsquedas		5	4	4	4	0	0	0		0
Guías de práctica clínica *	Bushby 2010. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Juan-Mateu 2012. Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker	12	12	12	10	0	0	0		2

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

3. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica T1

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

4. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica T2

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 2?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Manual	(Muscular Dystrophy, Duchenne*) AND diagnosis	1466								
Búsqueda Sistemática	(((Muscular dystrophies*[MeSH Terms] AND Humans[Mesh])) AND Immunoblotting*[MeSH Terms]) AND DMPK protein, human	14		1111	396	377	19			19

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

5. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en facioescapulohumeral

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular facioescapulohumeral?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Manual	Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral*) AND diagnosis	301			301	294	13	0		6
Búsqueda Sistemática	((Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral*[MeSH Terms]) AND Clinical Laboratory Techniques*[MeSH Terms]) AND Molecular Diagnostic Techniques*[MeSH Terms]	6	0	0	0	1	0	0		0

Guías de práctica clínica *	Bushby 2010. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management.	1			1					0
	Juan-Mateu 2012. Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker									
*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.										
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

6. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en distrofias de cinturas

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular de cinturas?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Manual	Muscular Dystrophies, Limb-Girdle/diagnosis"[MAJR	115			115	10	17	0		7
Búsqueda Sistemática	((Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral*[MeSH Terms]) AND Clinical Laboratory Techniques*[MeSH Terms]) AND Molecular Diagnostic Techniques*[MeSH Terms]	6	0	0	0	1	0	0		0
Guías de práctica clínica *	Bushby 2010. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management.	1			1					1
	Juan-Mateu 2012. Recomendaciones de buena práctica para el diagnóstico genético de las distrofias musculares de Duchenne y de Becker									
*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.										

Criterios de exclusión de estudios:
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

7. Creatina quinasa vs inmunohistoquímica con seguimiento clínico

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el valor sérico de la creatina quinasa comparado con el estándar de oro (inmunohistoquímica más seguimiento clínico), ayuda a discriminar las distrofias musculares tipo Duchenne/Becker, cinturas y fascioescapulohumeral de otras enfermedades neuromusculares?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	((((((((((becker) OR duchenne)) AND dystrophy)) OR “”Muscular Dystrophy, Duchenne””[Mesh])) AND ((((“”Creatine Kinase””[Mesh]) OR ck) OR cpk) OR creatine kinase))) AND ((sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]))))) AND (“”1990””[Date - Publication] : “”3000””[Date - Publication])”	211	307	241	66	59	7			7
	(((((((“Dysferlinopathy” [Supplementary Concept]) OR dysferlinopathy)) OR ((limb-girdle) OR “Muscular Dystrophies, Limb-Girdle”[Mesh]))) AND (((“Creatine Kinase”[Mesh]) OR ck) OR cpk)) AND ((sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]))) AND (“1990”[Date - Publication] : “3000”[Date - Publication])	82								

Otras búsquedas	Búsqueda manual, recomendación de expertos	2	307	241	66	59	7			7
Guías de práctica clínica *	Guías evaluadas por el GPC	12 0 0								

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

8. Electromiografía

¿En un paciente con debilidad muscular y valores séricos de creatina quinasa altos, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene la electromiografía para el diagnóstico de enfermedad primaria de la fibra muscular?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Titulo y resúmenes totales	# Estudios excluidos criterio 1	# Estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((Muscular dystrophies*[MeSH Terms] AND Humans[Mesh])) AND (Electromyography[MeSH Terms] AND Humans[Mesh])) AND (Sensitivity and Specificity*[MeSH Terms])	19	9	28	8	1	0	1
Otras búsquedas	Búsqueda de otros estudios o recomendación de expertos	17	17		6	11	1	10
Guías de práctica clínica *	Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. Eur J Neurol. 2010;17:767-73.	2	2		2	0	0	0

***Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.**

Criterios de exclusión de estudios:

1. **No contesta la pregunta:** población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos
2. **Hay mejor evidencia disponible**
3. **Hay evidencia más reciente:** Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos
4. **Otros:** En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta

9. Pruebas de Western Blot, inmunohistoquímica vs pruebas moleculares en Duchenne

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot o el estudio con inmunohistoquímica para la distrofina comparada con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Creatine Kinase*[MeSH Terms]) AND Genetic Testing*[MeSH Terms]	411	443	355	443	355	80	39
Búsqueda Manual	Recomendación de expertos	36						
Criterios de exclusión de estudios:								
1. No contesta la pregunta: población diferente, técnicas diagnosticas no incluidas. 2. Hay mejor evidencia disponible: No Aplica 3. Hay evidencia más reciente: Hay técnicas diagnosticas que están apareciendo recientemente y no están incluidas en la guía. 4. Otro: Adicionar otro (s) de acuerdo a cada pregunta.								

10. Diagnóstico de laboratorio de distrofia miotónica tipo 1

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba Southern Blot en sangre comparado con el estándar de oro (análisis de expansión de tripletas de DMPK 1) qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((((“Myotonic Dystrophy”[Mesh]) OR myotonic dystrophy)) AND (((((immunoblot) OR western blot)) OR ((“Blotting, Western”[Mesh]) OR “Immunoblotting”[Mesh]))))) AND (((sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,-differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]))))) AND (“1990”[Date - Publication] : “3000”[Date - Publication])	6	224	202	22	14	8	1		7

Búsqueda Sistemática	(((((“Myotonic Dystrophy”[Mesh]) OR myotonic dystrophy)) AND ((((((((((“Genetic Testing”[Mesh]) OR genetic testing)) OR ((“Molecular Diagnostic Techniques”[Mesh]) OR molecular testing)) OR ((((deletion) OR duplication)) OR (“Sequence Deletion”[Mesh] OR “Gene Deletion”[Mesh] OR “Chromosome Deletion”[Mesh]))) OR ((point mutation) OR “Point Mutation”[Mesh])) OR (((((calpain) OR “Calpain”[Mesh])) OR ((“Laminin”[Mesh] OR laminin)) OR myotilin)))) OR d4z4)) OR dmpk)) AND (((sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])))) AND (“1990”[Date - Publication] : “3000”[Date - Publication])	204	224	202	22	14	8	1		7
Búsqueda Manual	Recomendación de expertos	13								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta										

11. Diagnóstico de laboratorio de distrofia fascioescapulohumeral

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular fascioescapulohumeral el análisis por Southern Blot de repeticiones en la región D4Z4 qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia facioescapulohumeral?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((((Muscular dystrophies*[MeSH Terms] AND Humans[Mesh])) AND Immunoblotting*[MeSH Terms]) AND (DUX4 protein, human AND Humans[Mesh]))) OR ((((Muscular dystrophies*[MeSH Terms] AND Humans[Mesh])) AND Immunoblotting*[MeSH Terms]) AND (D4Z4 AND Humans[Mesh]))	4	61	49	12	10	2			2
Búsqueda Manual	Recomendación de expertos y búsquedas libres	64								

Criterios de exclusión de estudios:
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

12. Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular de cinturas, las pruebas de Western Blot para calpaína 3, disferlina, sarcoglicanos y lamina A/C comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para diagnóstico de estas distrofias?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND Immunoblotting*[MeSH Terms]) OR (Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms] AND (Genetic Testing*[MeSH Terms] AND Humans[Mesh])	4	890	834	56		17			17
	((((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (creatine kinase[MeSH Terms] AND Muscle proteins[MeSH Terms]) OR ((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (creatine kinase[MeSH Terms] AND myotilin protein, human) OR (((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (creatine kinase[MeSH Terms] AND Calpain OR (((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (creatine kinase[MeSH Terms] AND dysferlin protein) OR (((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (creatine kinase[MeSH Terms] AND laminin)	35								
	((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (Histological Techniques*[MeSH Terms]) AND (Genetic Testing*[MeSH Terms] AND dysferlin protein)	3								
Búsqueda Manual	Recomendación de expertos y búsquedas libres	866								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

13. Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas tipo 2B

¿En pacientes con sospecha de disferlinopatía, la prueba de inmunoblot en sangre comparada con las pruebas moleculares que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas tipo 2B o disferlinopatía?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (Histological Techniques*[MeSH Terms]) AND (Genetic Testing*[MeSH Terms] AND dysferlin protein)	4	62	62			3			3
Búsqueda Manual	Recomendación de expertos y búsquedas libres	63								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

14. *Diagnóstico por inmunohistoquímica de distrofia de cinturas*

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular de cinturas, el estudio inmunohistoquímico para sarcoglicanos, disferlina, caveolina 3, alfa distroglicano, laminina alfa 2, miotilina, lamina A/C, comparado con pruebas moleculares qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de estas distrofias?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((((((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (creatine kinase[MeSH Terms] AND Muscle proteins[MeSH Terms]) OR (((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (creatine kinase[MeSH Terms] AND myotilin protein, human) OR (((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (creatine kinase[MeSH Terms] AND Calpain OR (((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (creatine kinase[MeSH Terms] AND dysferlin protein) OR (((Muscular dystrophy, Limb-girdle[MeSH Terms]) AND (creatine kinase[MeSH Terms]AND laminin)	24	251	226	25		25			25

Búsqueda Manual	Recomendación de expertos y búsquedas libres	242	251	226	25		25			25

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

Tratamiento

15. Tratamiento con esteroides

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne dar tratamiento con esteroides comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga, mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a dos años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Manual	Muscular Dystrophy, Duchenne*/drug therapy	546	539	412	127	101	26	4	4	18
	Recomendación experto	9								
Búsqueda Sistemática	(((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND glucocorticoids*[MeSH Terms]) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND deflazacort)) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND prednisolone)	126								
Guias de práctica clínica *	Practice Parameter: Corticosteroid treatment of Duchenne dystrophy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society									
	Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment of Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standards of management in the use of corticosteroids									
	107th ENMC International Workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th–9th June 2002, Naarden, the Netherlands									

Guias de práctica clínica *	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care.		539	412	127	101	26	4	4	18
	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management.									
*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.										
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

16. Tratamiento con esteroides en pacientes con Duchenne asintomáticos

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con esteroides en pacientes sin debilidad comparado con el inicio de esteroides en pacientes con debilidad, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a uno y cinco años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda usada	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	Muscular Dystrophy, Duchenne*/drug therapy	546								
	(Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND steroids*[MeSH Terms]	146	547	484	63	61	11	0	2	9
Búsqueda manual	Bibliografía de artículos relevantes, recomendación de expertos	10								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

17. Tratamiento con esteroides intermitente vs continúo

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con deflazacort o con prednisona intermitente comparado con el tratamiento con prednisona continua, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de escoliosis, la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de cataratas o de fracturas patológicas de cadera o fracturas no vertebrales, a un año?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	Muscular Dystrophy, Duchenne*/drug therapy	546	539	413	126	104	22	4	4	14
	(((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND glucocorticoids*[MeSH Terms]) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND deflazacort)) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND prednisolone)	126								
Búsqueda manual	Recomendación experto	9								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

18. Tratamiento con ataluren

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con ataluren comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	Muscular Dystrophy, Duchenne*/drug therapy	556	548	528	20	18	2	0	2	0
	Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND (ataluren OR PTC124)	20								
	(Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND (oxadiazoles*[MeSH Terms]	18								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

19. Tratamiento con creatina

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con creatina comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	Muscular Dystrophy, Duchenne*/drug therapy	534	534	524	10	4	6	0	5	1
	(“Muscular Dystrophy, Duchenne”[Mesh]) AND “Creatine”[Mesh]	16								
Guias de práctica clínica*	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. Lancet Neurol 2010; 9: 77–93									
*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.										
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

20. Tratamiento con modafinilo distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con hipersomnia diurna, el tratamiento con modafinilo comparado con no darlo mejora la calidad de vida, disminuye la somnolencia diurna y no aumenta la hipertensión pulmonar, a dos meses?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	("Myotonic Dystrophy"[Mesh]) AND "modafinil" [Supplementary Concept]	9	376	372	8	1	7	0	6	1
	Myotonic*/drug therapy	380								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

Dieta y Suplementos

21. Dieta alta en proteínas

¿En pacientes con distrofia muscular, la dieta alta en proteínas comparada con no hacer cambios en la dieta, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND Diet therapy*	30			4	2	2	20		0
	(((Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND Diet*) AND proteins) OR ((Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND Diet therapy*) AND proteins)) OR (Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND dietary proteins*)))	37			16	7	7		30	0
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

22. Uso de suplementos alimenticios

¿En pacientes con distrofia muscular el uso de suplementos como ácidos grasos, omega 3, vitamina E o selenio comparado con no usar suplementos, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND Diet therapy*	30				6	6	20	4	0
	(((((Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND dietary fats)) OR ((Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND fatty acids, omega 3*)) OR ((Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND vitamin E AND Humans[Mesh])) OR ((Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND selenium AND Humans[Mesh])	39			9	2	9			7
Guias de práctica clínica*	Guías evaluadas por el GPC	11			11	11	11			

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

23. Tratamiento de osteoporosis

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntomas de debilidad, el uso de esteroide con suplemento de calcio, vitamina D y bifosfonato o el uso de esteroide con suplemento de calcio y vitamina D durante un año comparado con el tratamiento con esteroide sin suplementos, reduce la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, y no vertebrales y no aumenta los síntomas de intolerancia gástrica a dos y cinco años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda sistemática	Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND steroids*	50								
	((((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND ((steroids*) AND Calcium))) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND ((steroids*) AND Vitamin D))) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND ((steroids*) AND Diphosphonates))	5								
Búsqueda manual	Búsqueda manual, búsqueda de expertos	4	50	40	11	3	8	1	0	7
Guias de práctica clínica*	Katharine Bushby, Richard Finkel, David J Birnkrant, Laura E Case, Paula R Clemens, Linda Cripe, Ajay Kaul, Kathi Kinnett, Craig McDonald,Shree Pandya, James Poysky, Frederic Shapiro, Jean Tomezsko, Carolyn Constantin, for the DMD Care Considerations Working Group* Diagnosis and management of Duchenne musculardystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol. 2010; 9: 177-189.	1								

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

24. Tratamiento con células madre

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con células madre, comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente y no aumenta la frecuencia de infección local y sepsis a un año?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda sistemática	(Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND stem cells*[MeSH Terms	170	186	159	27	11	16	8	0	8
Búsqueda manual	Recomendación de expertos	18								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

Indicaciones de Tratamiento Quirúrgico

25. Cirugía, ortésis y tratamiento expectante para la escoliosis en Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía de fijación espinal comparada con la ortésis, es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía de fijación espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar el mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis >20°, la ortésis espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, a uno y tres años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	Muscular Dystrophy, Duchenne*/drug therapy	546	539	412	127	101	26	4	4	18
	(((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND glucocorticoids*[MeSH Terms]) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND deflazacort)) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND prednisolone)	126								
Búsqueda Manual	Recomendación experto	9								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

26. ATA, OTP y tratamiento expectante para pie en equino en Duchenne

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con la ortésis tobillo-pie (OTP), es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Titulo y resúmenes totales	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 1	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	((((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Achilles Tendon) AND orthotic devices)) OR (((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Achilles Tendon) AND orthosis)	1	1	35	1	0	0	0	0	0
	((((((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Orthopedic Procedures[MeSH Terms])) AND Achilles tendon*)) OR ((((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Reconstructive surgical procedures[MeSH Terms])) AND Achilles tendon)) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Achilles tendon)	9	8		5	3	0	3	0	3
	(Muscular Dystrophy, Duchenne*) AND Achilles Tendon	9	0		0	0	0	0	0	0
Búsqueda Manual	Búsqueda de otros estudios o recomendación de expertos	26	26		11	15	0	12	7	5
Guias de práctica clínica*	Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol 2010; 9: 177–89.	0	0		0	0	0	0	0	0

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

Fijación escapular

¿En pacientes con distrofia muscular, realizar la cirugía de fijación de la escapula comparado con no hacerlo, es más efectivo para mantener la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), funcionamiento ocupacional, mejorar la calidad de vida y disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Titulo y resúmenes totales revisados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 1	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((Muscular Dystrophies, Limb-Girdle*[MeSH Terms]) AND Reconstructive surgical procedures)) OR ((Muscular Dystrophies, Limb-Girdle*[MeSH Terms]) AND scapula)	1	1	89	1	0	0	0	0	0
	Muscular Dystrophies, Limb-Girdle[MeSH Terms]) AND surgery	64	64		63	1	0	1	0	1
	("muscular dystrophy, facioscapulohumeral"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields] AND "facioscapulohumeral"[All Fields]) OR "facioscapulohumeral muscular dystrophy"[All Fields] OR ("facioscapulohumeral"[All Fields] AND "muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields])) AND (((Scapular[All Fields] AND fixation[All Fields]) OR (Scapulothoracic[All Fields] AND ("arthrodesis"[MeSH Terms] OR "arthrodesis"[All Fields])) OR (Thoracoscapular[All Fields] AND ("Nucl Eng Des/Fusion"[Journal] OR "fusion"[All Fields]))	21	16		14	2	0	2	0	2
Búsqueda Manual	Búsqueda de otros estudios o recomendación de expertos	8	8		1	7	0	7	7	7

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

28. Cirugías de alargamiento tendinoso vs tratamiento expectante

¿En pacientes con distrofia muscular con o sin ambulación con contracturas articulares, las cirugías de alargamiento tendinoso comparadas con tratamiento expectante, mejoran la calidad de vida y la independencia funcional en actividades de la vida diaria básicas e instrumentales, disminuye el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Titulo y resúmenes totales identificados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 1	# Estudios excluidos criterio 2	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND (Contracture AND Humans[Mesh]) AND Humans[Mesh])) AND (Tendons AND Humans[Mesh])	29	29	151	28	1	0	0	1	0
	(Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND (Tendons AND Humans[Mesh])	81	79		75	4	4	0	0	4
Búsqueda Manual	Búsqueda de otros estudios o recomendación de expertos	44	41		9	32	15	17	0	15
Guias de práctica clínica*	Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol 2010; 9: 177–89.	2	2		0	2	0	0	2	0

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

Tratamiento con dispositivos

29. Uso nocturno de dispositivos de presión positiva

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos o el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocian con un aumento en la aparición neumotórax y de hemorragia de tráquea, a un año?

Anexo 7. Búsqueda de la evidencia

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Respiration, Artificial*[MeSH Terms]	106	135	104	31	14	17	2	3	12
	(Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Respiratory Insufficiency*[MeSH Terms]	63								
	(((((((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND apnea)) OR ((((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND apnea)) AND Continuous Positive Airway Pressure*[MeSH Terms])) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Hypoventilation*)) OR ((((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Hypoventilation*)) AND Continuous Positive Airway Pressure*[MeSH Terms])) OR ((((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND apnea)) AND CPAP Ventilation)) OR ((((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Hypoventilation*)) AND CPAP Ventilation)	29								
Búsqueda Manual	Del experto	3								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

30. Marcapaso diafragmático

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, la implantación de un marcapaso diafragmático comparado con no hacerlo, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a infección en el área de inserción a 6 meses y un año?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((((((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Pacemaker, Artificial*[MeSH Terms])) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND diaphragm*[MeSH Terms])) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND pacemaker diaphragm)) AND Humans[Mesh])) OR ((Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND pacing[Title/Abstract])	23	563	560	3	3	0	0	0	0
	(((“Electric Stimulation”[Mesh]) AND “Diaphragm”[Mesh])) AND “Muscular Dystrophies”[Mesh]	3								
	(((((Pacemaker) OR electrical stimulation)) AND diaphrag*)) AND “Muscular Dystrophies”[Mesh]	7								
	(“Muscular Dystrophies”[Mesh]) AND “Pacemaker, Artificial”[Mesh]	55								
	((“Diaphragm”[Mesh]) AND “Electric Stimulation”[Mesh]) AND “Muscular Dystrophy, Duchenne”[Mesh]	1								
Búsqueda Manual	breathing pacemaker	545								

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

31. Dispositivos de ventilación en pacientes con distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a aparición de neumotórax ni a hemorragia de tráquea a un año?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	"Myotonic Dystrophy"[Mesh]AND Respiration, Artificial*[MeSH Terms]	28	76	70	6	2	3	0	0	0
	(((((((Myotonic Dystrophy*[MeSH Terms]) AND apnea)) OR ((((Myotonic, Dystrophy*[MeSH Terms]) AND apnea)) AND Continuous Positive Airway Pressure*[MeSH Terms])) OR ((Muscular Dystrophy, Myotonic*[MeSH Terms]) AND Hypoventilation*)) OR ((((Muscular Dystrophy, Myotonic*[MeSH Terms]) AND Hypoventilation*)) AND Continuous Positive Airway Pressure*[MeSH Terms])) OR ((((Muscular Dystrophy, Myotonic*[MeSH Terms]) AND apnea)) AND CPAP Ventilation)) OR ((((Muscular Dystrophy, Myotonic*[MeSH Terms]) AND Hypoventilation*)) AND CPAP Ventilation)	57							
Búsqueda Manual	Recomendación de expertos	2								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

32. Terapia respiratoria en distrofia muscular de Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, hacer terapia respiratoria comparada con no hacerla, reduce la mortalidad y la frecuencia de infección respiratoria y mejora la calidad de vida y la disnea en un año?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Respiratory Insufficiency AND Humans[Mesh] Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Respiratory Therapy AND Humans[Mesh]	48			48	39	9			9
Búsqueda Manual		28	0	0				0		
Guías de práctica clínica *	Guías evaluadas por el GPC	9		9	9	8			1	0
*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.										
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

Rehabilitación

33. Ejercicio terapéutico

¿En pacientes con distrofia muscular el ejercicio de fortalecimiento excéntrico, isométrico, isotónico o el aeróbico comparado con el cuidado usual, mejora la independencia funcional en actividades diarias (básicas e instrumentales) a uno y tres años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(Muscular Dystrophy [MeSH Terms]) AND exercise therapy*[MeSH Terms]	72	253	186	67	48	19	17	1	1
	((((Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND exercise therapy)	166								
Búsqueda Manual	Recomendación de expertos	24								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas

34. OTP y ORTP vs tratamiento expectante

¿En niños con distrofia muscular que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la ortésis tobillo-pie (OTP) o la ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) comparadas con el tratamiento expectante, son más efectivas para preservar la capacidad de caminar de forma independiente y mejorar la calidad de vida a uno y tres años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Titulo y resúmenes totales	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 1	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	((Muscular dystrophies*[MeSH Terms] AND Humans[Mesh])) AND Foot Orthoses	22	22	27	14	8	1	6	2	5
Búsqueda Manual	Búsqueda de otros estudios o recomendación de expertos	1	1		0	1	0	1	1	0
Guias de práctica clínica*	Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol 2010; 9: 177–89.	6	4		4	1	0	1	0	1

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

35. Silla de ruedas

¿En pacientes con distrofia muscular con alteración de la marcha, el uso de silla de ruedas eléctrica comparada con la silla de ruedas manual, mejora la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), la calidad de vida y el funcionamiento ocupacional a uno y tres años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Titulo y resúmenes totales	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 1	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(Muscular Dystrophies*[MeSH Terms]) AND Wheelchairs	42	42	116	36	6	1	5	0	5
	(Muscular Dystrophies*) AND Wheelchairs	65	63		58	5	0	5	5	0
Búsqueda Manual	Búsqueda de otros estudios o recomendación de expertos	11	11	116	0	11	0	10	10	1
Guias de práctica clínica*	Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol 2010; 9: 177–89.	1	0		0	0	0	0	0	0
*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.										
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

Intervención Psicosocial

36. Estrategias de terapia familia e intervención psicológica

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, la intervención psicológica comparada con el cuidado usual, disminuye la ansiedad, la depresión y mejora la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, las estrategias de terapia de familia comparadas con el cuidado usual, disminuyen la ansiedad, la depresión y mejoran la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Titulo y resúmenes totales	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 4	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((((Muscular dystrophies/psychology[MeSH Terms]) AND Family/Psychology[MeSH Terms])) OR ((Muscular dystrophies/psychology[MeSH Terms]) AND Family Health[MeSH Terms]))) OR ((Muscular dystrophies/psychology[MeSH Terms]) AND Family[Title/Abstract])	9	8	14	5	8	0	1	2	1
	(((Muscular dystrophies/psychology[MeSH Terms]) AND psychological therapy)) OR ((Muscular dystrophies/psychology[MeSH Terms]) AND psychology, medical)	110								
Búsqueda Manual	Búsqueda de otros estudios con los términos: muscular dystrophy – caregivers – family attention y ampliando la búsqueda a enfermedades crónicas en general	5	5		5	5	0	0	0	0
Guias de práctica clínica*	Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. Lancet Neurol 2010; 9: 177–89.	1	1		0	1	1	1	1	0

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

37. Estrategias lúdicas y recreativas vs fisioterapia

¿En pacientes con distrofia muscular las estrategias lúdicas y recreativas comparadas con fisioterapia, mejoran la capacidad de caminar en forma independiente, la calidad de vida y el bienestar emocional?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales extraídos con esta búsqueda	# Estudios totales identificados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# Estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	((Muscular dystrophies*[MeSH Terms]) AND leisure activities[MeSH Terms] AND Humans[Mesh])) OR ((Muscular dystrophies*[MeSH Terms]) AND recreation[Title/Abstract])	152	367	146	6	5	1	0	1
	Dystrophy[All Fields) AND ((“complementary therapies”[MeSH Terms] OR “alternative medicine”[All Fields]) OR “Recreation Therapy”	166		156	10	3	7	1	6
Búsqueda Manual	Revisión de artículos, recomendación de expertos.	49		39	10	8	2	0	2
Criterios de exclusión de estudios:									
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.									

38. Escalas de seguimiento

¿En pacientes con distrofia muscular las escalas funcionales comparadas con las pruebas de laboratorio o marcadores biológicos, son más precisas para evaluar el pronóstico sobre la capacidad de caminar de forma independiente, la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales) y el funcionamiento ocupacional, a uno y tres años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales encontrados	# resúmenes evaluados	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 1	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Estudios excluidos criterio 4	# Estudios incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((((Muscular dystrophies*[MeSH Terms]) AND Prognosis[MeSH Terms]) AND Quality of life*[MeSH Terms])) OR (((Muscular dystrophies*[MeSH Terms]) AND Prognosis[MeSH Terms]) AND questionnaires[MeSH Terms])) OR ((Muscular dystrophies*[MeSH Terms]) AND functional scales[Title/Abstract])	77	77	13	65	2	3	0	7
Búsqueda Manual		11	11	4	7	1	2	1 (Idioma)	0
Guías de práctica clínica *		1	1	1					1
*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.									
Criterios de exclusión de estudios:									
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.									

Complicaciones

39. Cuándo está indicada la realización de una evaluación por cardiología

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, cuándo se debe hacer la evaluación por cardiología?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Heart function test) AND cardiac function test	159			159		24			9
Búsqueda Manual		3	0	0	3	1	3	0		0
Guías de práctica clínica *	Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management.	1			1					1

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

40. ¿Electrocardiograma en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de un electrocardiograma?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(Muscular Dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Electrocardiography*	75			69	3	24			10
Búsqueda Manual		1	0	0	1		1	0		1
Guías de práctica clínica *	Bushby 2010. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management.	1			1					1

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

41. EKG o gammagrafía de perfusión miocárdica vs RNM

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de cardiomiopatía, el ecocardiograma o gammagrafía de perfusión miocárdica comparado con la Resonancia Nuclear Magnética es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar cardiomiopatía?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((((((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Cardiomyopathies) AND Echocardiography)) OR (((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Cardiomyopathies) AND ((Magnetic Resonance Spectroscopy) OR Nuclear Magnetic Resonance)))) OR (((((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Cardiomyopathies) AND ((Magnetic Resonance Spectroscopy) OR Nuclear Magnetic Resonance))) AND ((Sensitivity and Specificity)))) OR (((((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Cardiomyopathies) AND Echocardiography)) AND ((Sensitivity and Specificity)))	85			66	9	11			2
Búsqueda Manual		12	0	0	1		1	0		1
Guías de práctica clínica *	Guías evaluadas por el GPC	12		12	12	11				1
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

42. Gammagrafía ventilación perfusión o gases arteriales vs espirometría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar, la gammagrafía ventilación perfusión o los gases arteriales comparada con la espirometría es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar enfermedad restrictiva pulmonar?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda usada	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Radionuclide Imaging)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Scintigraphy)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Blood Gas Analysis)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Spirometry)	46			32	5	11			6
Búsqueda Manual		28	0	0				0		
Guías de práctica clínica *	Guías evaluadas por el GPC	9		9	9	9				0

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

43. Cuándo está indicada la realización de una polisomnografía con oximetría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne- Becker, cintura-miembro, miotónica cuándo está indicada la realización de una polisomnografía completa con oximetría?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((((((Myotonic Dystrophy*[MeSH Terms]) AND Polysomnography[MeSH Terms])) OR ((Myotonic DystrophyMeSH Terms]) AND Somnography)))) OR ((Myotonic Dystrophy*[MeSH Terms]) AND oximetry)))	**32**								
	(((((((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Polysomnography[MeSH Terms])) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Somnography)))) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND oximetry))) OR ((((((Muscular dystrophies, Limb Girdle*[MeSH Terms]) AND Somnography)) OR ((Muscular dystrophies, Limb Girdle*[MeSH Terms]) AND Polysomnography[MeSH Terms]))) OR ((Muscular dystrophies, Limb Girdle*[MeSH Terms]) AND oximetry))	15	43	38	5	1	4	0	0	4
Búsqueda Manual	Recomendación de expertos clinical trials, bibliografía de artículos relevantes.	10								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

44. Polisomnografía completa vs ambulatoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker o de cinturas y sospecha de síndrome de apnea e hipopnea de sueño, la polisomnografía completa comparada con la poligrafía ambulatoria es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar apnea de sueño?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda sistemática	((((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND apnea)) AND Polysomnography)) OR ((((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND apnea)) AND Somnography)	5								
	((((Muscular dystrophies, Limb-Girdle*[MeSH Terms]) AND apnea)) OR ((Muscular dystrophies, Limb-Girdle*[MeSH Terms]) AND Polysomnography)) OR ((Muscular dystrophies, Limb-Girdle*[MeSH Terms]) AND Somnography)	2	8	5	3	0	3	0	0	3
Búsqueda Manual		1								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

45. Prueba para diagnosticar escoliosis en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne y Becker cuando está indicada la realización de una prueba para diagnosticar escoliosis?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Titulo y resúmenes totales	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 1	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND scoliosis/diagnosis[MeSH Terms]	14	14	347	10	4	2	2	2	0
	((Muscular dystrophies*[MeSH Terms]) AND scoliosis*) AND diagnosis	215	212		207	5	0	1	4	1
	(Muscular dystrophies*[MeSH Terms]) AND scoliosis/diagnosis	56	45		40	5	3	2	1	1
	("muscular dystrophies"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophies"[All Fields]) OR "muscular dystrophies"[All Fields] OR ("muscular"[All Fields] AND "dystrophy"[All Fields]) OR "muscular dystrophy"[All Fields]) AND ("scoliosis"[MeSH Terms] OR "scoliosis"[All Fields]) AND ("prognosis"[MeSH Terms] OR "prognosis"[All Fields])	83	76		61	15	2	13	4	9

Criterios de exclusión de estudios:
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

46. Osteodensitometría vs escalas FRAX/Q-FRACTURE con o sin corticoides

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor, y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker que reciben corticoides y no reciben corticoides, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor, y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda sistemática	(((((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND osteodensitometry)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND FRAX)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Q-Fracture)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND "Bone Density"[MeSH Terms])	26	27	27	1	0	1	0	0	1
	(((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND steroids)) AND ((((((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND osteodensitometry)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND FRAX)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Q-Fracture)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND "Bone Density"[MeSH Terms]))	13	13	12	1	1	0	0	0	0
Búsqueda Manual	Recomendación de expertos clinical trials, bibliografía de artículos relevantes.	2								

Criterios de exclusión de estudios:
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

47. Evaluación neuropsicológica vs test de inteligencia

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas la evaluación neuropsicológica completa comparada con la evaluación de test de inteligencia (cociente intelectual) y con evaluación psicopedagógica, mejora el rendimiento escolar?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND cognition*)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Neuropsychological Tests)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND neuropsychological evaluation)) OR ((Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Intelligence Tests)	52			37	5	28	0	6	23
Guías de práctica clínica *	Guias evaluadas por el GDG	12			12	12	12	0	0	0

*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.

Criterios de exclusión de estudios:

1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos.
2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta.
3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos.
4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

48. Evaluación siquiátrica especializada vs escalas

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica con escalas comparada con la evaluación psiquiátrica especializada, es más precisa (VP, VN, FP, FN, Sensibilidad, Especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de trastornos del afecto (ansiedad- depresión)?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios totales encontrados	# resúmenes evaluados	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 1	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Estudios excluidos criterio 4	# Estudios incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(Muscular dystrophy, Duchenne*[MeSH Terms]) AND Psychiatry	56	44	0	0	0	0	0	0
	(((((Muscular dystrophies*[MeSH Terms]) AND Prognosis[MeSH Terms]) AND Quality of life*)) OR (((Muscular dystrophies*[MeSH Terms]) AND Prognosis[MeSH Terms]) AND questionnaires)) OR ((Muscular dystrophies*[MeSH Terms]) AND functional scales)	77	77	26	77	0	0	0	0
Guías de práctica clínica *		11	11	11	11	0	0	0	0
*Guías incluidas en la fundamentación de la evidencia que fueron evaluadas por AGREE y que respondieron la pregunta.									
Criterios de exclusión de estudios:									
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.									

49. Videofaringolaringoscopia vs videofluroscopia deglutoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica o la videofaringolaringoscopia comparada con la videofluoroscopia deglutoria, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de disfagia y broncoaspiración?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(((((((((becker) OR duchenne)) AND dystrophy)) OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh]))) AND ((((((((((("Fluoroscopy"[Mesh]) OR laryngoscopy) OR "Laryngoscopy"[Mesh]) OR "Deglutition Disorders"[Mesh]) OR videofluoroscopic swall*) OR videolaryngoscopy) OR swallowing) OR deglutition) OR fees swallowing) OR fees videofluoroscopy)) AND (((sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic * [MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]))))	6	207	191	16	0	16	10		8
	((((((((((("Fluoroscopy"[Mesh]) OR laryngoscopy) OR "Laryngoscopy"[Mesh]) OR "Deglutition Disorders"[Mesh]) OR videofluoroscopic swall*) OR videolaryngoscopy) OR swallowing) OR deglutition) OR fees swallowing) OR fees videofluoroscopy) Filters: Meta-Analysis	186								
Búsqueda Manual		15								
Criterios de exclusión de estudios:										
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.										

50. Pruebas informales de audución vs adiometría

¿En pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral, las pruebas informales de audición comparadas con la audiometría, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de hipoacusia?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios totales excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	(Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral*[MeSH Terms]) AND hearing	14			14	11	3	0	0	0
	((Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral*[MeSH Terms]) AND Hearing Tests)) OR ((Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral*[MeSH Terms]) AND Audiometry)	4								

Criterios de exclusión de estudios:
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

Asesoría Genética

51. Pruebas genéticas de extensión en familiares asintomáticos

¿En un familiar asintomático de un paciente con distrofia muscular de Duchenne o Becker, miotónica tipo 1 y 2, facioescapulohumeral o de cinturas, cuáles factores (tipo de distrofia, genéticos, de expectativa obstétrica y sociales) indican la necesidad de solicitar pruebas genéticas de extensión?

Tipo de búsqueda	Estrategia de búsqueda	# Estudios de esta búsqueda	# Estudios excluyendo duplicados	# Estudios excluidos criterio 1	# resúmenes evaluados	# Estudios excluidos criterio 1	# estudios completos revisados	# Estudios excluidos criterio 2	# Estudios excluidos criterio 3	# Total incluidos en el análisis
Búsqueda Sistemática	((((((((((((becker) OR duchenne)) AND dystrophy)) OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh])))) OR (((((("Dysferlinopathy" [Supplementary Concept]) OR dysferlinopathy)) OR ((limb-girdle) OR "Muscular Dystrophies, Limb-Girdle"[Mesh]))))) OR (((((("Muscular Dystrophy, Facioscapulohumeral"[Mesh]) OR facioscapulohumeral)) AND dystrophy))))) OR ((("Myotonic Dystrophy"[Mesh]) OR myotonic dystrophy)))) AND (("Genetic Counseling"[Mesh]) OR "Genetic Counseling")) AND ((((((((("Genetic Testing"[Mesh]) OR genetic testing)) OR (("Molecular Diagnostic Techniques"[Mesh]) OR molecular testing)) OR ((((deletion) OR duplication)) OR ("Sequence Deletion"[Mesh] OR "Gene Deletion"[Mesh] OR "Chromosome Deletion"[Mesh]))) OR ((point mutation) OR "Point Mutation"[Mesh])) OR ((((((calpain) OR "Calpain"[Mesh])) OR (("Laminin"[Mesh]) OR laminin)) OR myotilin))))) AND ((("Heterozygote Detection"[Mesh] OR "Heterozygote"[Mesh])) OR carrier)	76	78	28	50	31	19	14		5
Búsqueda Manual		2								

Criterios de exclusión de estudios:
1. No contesta la pregunta: población diferente, intervenciones diferentes, desenlaces distintos. 2. Hay mejor evidencia disponible: Existen otros estudios de mejor evidencia para contestar la pregunta. 3. Hay evidencia más reciente: Existen otros estudios de igual o mejor evidencia más nuevos. 4. Otros: En caso de ser necesario de acuerdo a cada pregunta.

Anexo 8
Participación de los pacientes

En la Guía participaron pacientes 22 pacientes de Medellín y Bogotá, en dos convocatorias a ellos y sus cuidadores, en las cuales se realizaron grupos focales. El Grupo desarrollador de la Guía diseñó cuestionarios para evaluar las preferencias de los pacientes y la importancia de los desenlaces. En la sesión presencial se les presentó los objetivos de la guía y la importancia de su participacioón.

Los resultados del trabajo de los pacientes se presentaron en el GDG y a los expertos en las reuniones en donde se definian las recomendaciones.

En la segunda reunión se les presentaron las recomendaciones con mayor dificultad para que el GDG tomara la desición y definiera la recomendación. Se les presentaron las diferentes opciones de tratamiento y las respuestas fueron analizadas por GDG para la definición de las recomendaciones.

El 63.7% de los pacientes tenian Distrofia muscular de Duchenne y de Becker, la mayoría hombres, solo un paciente no tenia ocupación.

Tabla 1. Características generales de los pacientes que participaron en la guía de Distrofia

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
Edad	22	8	33	15,9	6,3

Genero	n	%
Mujer	2	9,1
Hombre	20	90,9
Total	**22**	**100**

Ocupación	n	%
Estudiante	16	72,7
Ama de casa	3	13,5
Trabajador independiente	1	4,6
Desempleado	1	4,6
Ninguna	1	4,6
Total	**22**	**100**

Diagnóstico	n	%
Duchenne	12	54,5
Becker	2	9,2
Cintura	2	9,2
Fascioescapulohumeral	1	4,5
Miotónica	1	4,5
Distrofia sin tipificar	3	13,6
Dx. en estudio	1	4,5
Total	**22**	**100**

Complicaciones de la enfermedad o relacionadas con los tratamientos médicos

Los pacientes calificaron las complicaiones de 1 (menos grave) a 9 (mas grave).

El 40.9% de los pacientes calificaron con 9 la dificultad para respirar. El dolor y las fracturas fueron calificadas con 4 por el 18.2%.

Tabla 2. Calificación por los pacientes de las complicaciones de la enfermedad

	n	%
Dificultad para respirar	9	40,9
Dolor	4	18,2
Fractura	4	18,2
Fatiga (cansancio)	2	9,1
Infecciones respiratorias	2	9,1
Sobre Peso	1	4,5
Total	**22**	**100**

* Complicación menos grave y 9 complicaión más grave

La calificación de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE mostró como ***Críticos*** en su orden la dificultad respiratoria, el dolor, las fracturas, las infecciones respiratorias y las infecciones en general. Como ***Importantes no críticos,*** la fatiga y el sobrepeso y, como ***No importante,*** la ansiedad, somnolencia, depresión y gastritis.

Tabla 3. Importancia de los desenlaces de complicaciones de acuerdo con el sistema GRADE, calificado por los pacientes

	n	Crítico	Importante - No crítico	No importante
Dificultad para respirar	22	63,6	18,2	18,2
Dolor	22	59,1	18,2	22,7
Fracturas	22	59,1	22,7	18,2
Infecciones respiratorias	22	54,5	22,7	22,7
Infecciones en general	22	50,0	27,3	22,7
Cataratas en los ojos	21	33,3	28,6	38,1
Fatiga (Cansancio)	22	31,8	45,5	22,7
Sobrepeso	22	31,8	45,5	22,7
Ansiedad	22	22,7	36,4	40,9
Somnolencia (tener mucho sueños)	22	18,2	27,3	54,5
Depresión (melancolía, tristeza)	22	18,2	36,4	45,5
Gastritis	22	13,6	36,4	50,0

- Crítico. Equivale a las calificaciones: 7,8,y 9
- Importante no crítico: 5,6
- No importante: 1,2,3,4

Actividades y calidad de vida

Con relación a estos desenlaces, a los pacientes se les preguntó qué era para ellos lo más importante. Lo mas importante es caminar en este aspecto el 40.9% de los pacienets calificaon este desenlace con 9. En segundo lugar tener una buena calidad de vida.

Tabla 4. Calificación de los desenlaces de calidad de vida

	n	%
Caminar	9	40,9
Tener una buena calidad de vida	5	22,7
Ser independiente para realizar actividades básicas	2	9,1
Ser independiente para realizar actividades complejas	2	9,1
Mantener la capacidad de trabajar y/o estudiar	2	9,1
Mantener buenas relaciones sociales	2	9,1
Total	**22**	**100**

La calificación de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE mostró como ***Crítico,*** Tener una buena calidad de vida en el 81.8%, Mantener buenas relaciones sociales en el 72.7% y Caminar en el tercer lugar con un 72.7%.

Tabla 5. Importancia de los desenlaces de calidad de vida de acuerdo con el sistema GRADE, calificado por los pacientes

	n	Crítico	Importante - No crítico	No importante
Tener una buena calidad de vida	22	81,8	9,1	91
Mantener buenas relaciones sociales	22	72,7	13,6	13,6
Caminar	22	72,7	4,5	22,7
Mantener la capacidad de trabajar y/o estudiar	22	68,2	22,7	9,1
Ser independiente para realizar actividades básicas	22	63,6	31,8	4,5
Ser independiente para realizar actividades complejas	22	59,1	27,3	13,6
Mantener una posición adecuada en la silla de ruedas	22	54,5	22,7	22,7

Preferencia de los pacientes

En la segunda reunión se les pressentaron algunas de diferentes opciones de tratamiento farmacólogico, quirúrgico y de rehabilitación. El 70% rechazaría el tratamiento con esteroides, el 70% aceptaría la cirugía de columna, el 80% aceptaría un dispositivo para mejorar la respiración, el 100% harían actividad física dirigida, el 70% no utilizaría ortésis de columna, el 80% aceptaría una ortésis de MsIs, el 100% aceptaría una silla motorizada en caso de no poder propulsar la silla manual. El 60% les gustaría tener una terapia de familia y el 90% creen que un familiar asintomático que quisiera tener un hijo se haría las pruebas para descartar la enfermedad.

Tabla 5. Preferencias, tratamiento y rehabilitación de los pacientes

	n	Aceptaría tratamiento	Rechazaría tratamiento	No sabe
Si le ofrecen un medicamento esteroide (deflazacort o prednisona) por tiempo prolongado, que mejoran la sobrevida y aumentan el tiempo de deambulación independiente pero que tienen un mayor riesgo de fracturas usted?	10	20,0	70,0	10,0
	n	**Cirugía**	**Ortesis**	**No sabe**
Si le ofrecen un tratamiento con cirugía para corregir una deformidad grave de la columna que le permitiera mejorar la función de los pulmones, reducir la dificultad para respirar, mejorar el aspecto físico y la forma de sentarse en la silla de ruedas, con un riesgo pequeño de infección o muerte, usted preferiría realizar la cirugía o seguir en tratamiento con una ortésis de la columna?	10	70,0	10,0	20,0
	n	**Usar el dispositivo**	**No usarlo**	**No sabe**
En caso de tener alteración de la función de los pulmones y dificultad para respirar, si le ofrecieran usar un dispositivo en el día y la noche, que se pone sobre la nariz, y le permitiera mejorar la respiración y reducir el riesgo de muerte, con un pequeño riesgo de hemorragia de la vía respiratoria, usted preferiría:	10	80,0	10,0	10,0
	n	**Utilizaría el implante**	**No lo utilizaría**	**No sabe**
Usted se sometería a que mediante una cirugía le pusieran un implante en el músculo que ayuda a la respiración, para reducir la dificultad respiratoria y la mejorar la calidad de vida, teniendo un riesgo mínimo de infección en el sitio de la implantación?	10	40,0	30,0	30,0
	n	**Haría actividad física**	**No haría actividad física**	**No sabe**
Usted aceptaría realizar actividad física dirigida por un experto, con varias sesiones a la semana, con el objetivo de mejorar la independencia para las actividades que realiza en el día a día?	n	100,0	0,0	0,0
	n	**Usaría Ortesis**	**No usaría ortesis**	**No sabe**
Usted se sometería a llevar puesto durante todo el día un dispositivo llamado ortésis, para corregir la deformidad de la columna, hacer más fácil que se posicione en la silla, mejorar la función de los pulmones y la calidad de vida?	10	10,0	70,0	20,0
	n	**Usaría ortesis**	**No usaría ortesis**	**No sabe**
Si usted tiene o tuviese el pie caído y dificultad para caminar, estaría dispuesto a usar un dispositivo llamado ortésis, que se usa de forma externa sobre el pie y la pierna, para preservar la capacidad de caminar de forma independiente?	10	80,0	10,0	10,0

	n	Preferiría usar la silla de ruedas eléctrica	Preferiría no usar la silla de ruedas eléctrica	No sabe
En caso de requerir el uso de una silla de ruedas, y que no tuviese la capacidad para propulsarla (manejarla) por su cuenta, usted preferiría tener una silla de ruedas eléctrica para permanecer independiente en los desplazamientos?	10	100,0	0,0	0,0
	n	**Preferiría la terapia de familia**	**Preferiría no realizar la terapia de familia**	**No sabe**
Usted escogería hacer parte de una terapia de familia para mejorar la ansiedad y tristeza que pudiese sentir usted y su familia como consecuencia de su enfermedad o preferiría continuar sin ella?	10	60,0	30,0	10,0
	n	**Preferiría hacer la prueba**	**preferiría no hacer la prueba**	**No sabe**
Usted considera que si un familiar que no tiene síntomas quisiera tener hijos, sería pertinente realizar una prueba genética para descartar que no tuviera riesgo de padecer la enfermedad?	10	90,0	10,0	0,0
	n	**Si**	**No**	
Usted conoce el diagnóstico preciso de su enfermedad?	10	50,0	50,0	

Pacientes con Distrofia de Duchenne o Becker

Se realizó un análisis independiente con los pacientes de distrofia muscular de Duchenne y Becker que fueron 14. Llama la atención que todos los pacientes excepto uno, tenían una ocupación.

Tabla 6. Características generales de los pacientes con Distrofia de Duchenne o Becker que participaron en la guía

	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
Edad	14	8	33	14,5	6,3

Género	n	%
Mujer	0	0
Hombre	14	100
Total	**14**	**100**

Diagnóstico	n	%
Duchenne	12	85,7
Becker	2	14,3
Total	**14**	**100**

Ocupación	n	%
Estudiante	10	71,4
Ama de casa	2	14,2
Trabajador independiente	1	7,2
Desempleado	1	7,2
Total	**14**	**100**

Complicaciones de la enfermedad o relacionadas con los tratamientos médicos

Los pacientes calificaron las complicaiones de 1 (menos grave) a 9 (mas grave).
El 28.6% de los pacientes calificaron con 4 la dificultad para respirar. Las fracturas fueron calificadas en 3 por el 21.4% y el dolor fue calificado en 2 por el 14.3% de los pacientes.

Tabla 7. Calificación de las complicaciones de la enfermedad por los pacientes con Distrofia de Duchenne o Becker

	n	%
Dificultad para respirar	4	28,6
Fractura	3	21,4
Dolor	2	14,3
Fatiga (cansancio)	2	14,3
Infecciones respiratorias	2	14,3
Sobre Peso	1	7,1
Total	**14**	**100**

La calificación de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE mostró como ***Crítico*** en su orden: la dificultad respiratoria, el dolor, las fracturas, las infecciones respiratorias y las infecciones en general. Como ***Importantes no críticas*** la fatiga y el sobrepeso y la ansiedad; como ***No importantes*** la somnolencia, depresión y gastritis.

Tabla 8. Importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE, calificado por los pacientes con Distrofia de Duchenne o Becker

	n	Crítico	Importante - No crítico	No importante
Dificultad para respirar	14	57,1	14,3	18,6
Dolor	14	57,1	21,4	21,4
Fracturas	14	57,1	28,6	14,3
Infecciones respiratorias	14	50,0	28,6	21,4
Infecciones en general	14	42,9	35,7	21,4
Cataratas en los ojos	13	38,5	23,1	38,5
Fatiga (Cansancio)	14	28,6	50,0	21,4
Sobrepeso	14	21,4	64,3	14,3
Ansiedad	14	21,4	42,9	35,7
Somnolencia (tener mucho sueños)	14	14,3	14,3	71,4
Depresión (melancolía, tristeza)	14	21,4	28,6	50,0
Gastritis	14	7,1	35,7	57,1

Actividades y calidad de vida

Con relación a estos desenlaces a los pacientes se les preguntó que era para ellos lo más importante. Lo mas importante es caminar, en este aspecto el 35.7% de los pacienets calificaron este desenlace con 5. En segundo lugar tener una buena calidad de vida (28.6%).

Tabla 9. Calificación de los desenlaces de calidad de vida de pacientes con Distrofia de Duchenne o Becker

	n	%
Caminar	5	35,7
Tener una buena calidad de vida	4	28,6
Mantener buenas relaciones sociales	2	14,3
Ser independiente para realizar actividades básicas	1	7,1
Ser independiente para realizar actividades complejas	1	7,1
Mantener la capacidad de trabajar y/o estudiar	1	7,1
Total	**14**	**100**

La calificación de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE mostró como ***Crítico*** tener una buena calidad de vida en el 78.6%, mantener buenas relaciones sociales en el 71.4% y caminar en el tercer lugar con un 64.3%.

Tabla 10. Importancia de los desenlaces de calidad de vida de acuerdo con el sistema GRADE, calificado por los pacientes de Distrofia de Duchenne o Becker

	n	Crítico	Importante - No crítico	No importante
Tener una buena calidad de vida	14	78,6	14,3	7,1
Mantener buenas relaciones sociales	14	71,4	7,1	21,4
Caminar	14	64,3	7,1	28,6
Ser independiente para realizar actividades básicas	14	64,3	28,6	7,1
Mantener la capacidad de trabajar y/o estudiar	14	57,1	28,6	14,3
Ser independiente para realizar actividades complejas	14	57,1	28,6	14,3
Mantener una posición adecuada en la silla de ruedas	14	42,9	28,6	28,6

Preferencia de los pacientes

En la segunda reunión se les pressentaron algunas de diferentes opciones de tratamiento farmacólogico, quirúrgico y de rehabilitación. El 40 % rechazaría el tratamiento con esteroides, el 60% aceptaría la cirugía de columna, el 100% aceptaría un dispositivo para mejorar la respiración, el 100% harían actividad física dirigida, el 60% no utilizaría ortésis de columna, el 80% aceptaria una ortésis de MsIs, el 100% aceptaría una silla motorizada en caso de no poder propulsar la silla manual. El 80% les gustaría tener una terapia de familia y el 80% creen que un familiar asintomático que quisiera tener un hijo se haría las pruebas para descartar la enfermedad.

Tabla 11. Preferencias, tratamiento y rehabilitación de los pacientes con Distrofia de Duchenne o Becker

	n	Aceptaría tratamiento	Rechazaría tratamiento	No sabe
Si le ofrecen un medicamento esteroide (deflazacort o prednisona) por tiempo prolongado, que mejoran la sobrevida y aumentan el tiempo de deambulación independiente pero que tienen un mayor riesgo de fracturas usted?	5	40,0	60,0	0,0
	n	**Cirugía**	**Ortesis**	**No sabe**
Si le ofrecen un tratamiento con cirugía para corregir una deformidad grave de la columna, que le permitiera mejorar la función de los pulmones, reducir la dificultad para respirar, mejorar el aspecto físico y la forma de sentarse en la silla de ruedas, con un riesgo pequeño de infección o muerte, usted preferiría realizar la cirugía o seguir en tratamiento con una ortésis de la columna?	5	60,0	20,0	20,0
	n	**Usar el dispositivo**	**No usarlo**	**No sabe**
En caso de tener alteración de la función de los pulmones y dificultad para respirar, si le ofrecieran usar un dispositivo en el día y la noche, que se pone sobre la nariz, y le permitiera mejorar la respiración y reducir el riesgo de muerte, con un pequeño riesgo de hemorragia de la vía respiratoria, usted preferiría:	5	100,0	0,0	0,0
	n	**Utilizaría el implante**	**No lo utilizaría**	**No sabe**
Usted se sometería a que mediante una cirugía le pusieran un implante en el músculo que ayuda a la respiración, para reducir la dificultad respiratoria y la mejorar la calidad de vida, teniendo un riesgo mínimo de infección en el sitio de la implantación?	5	60,0	20,0	20,0
	n	**Haría actividad física**	**No haría actividad física**	**No sabe**
Usted aceptaría realizar actividad física dirigida por un experto, con varias sesiones a la semana, con el objetivo de mejorar la independencia para las actividades que realiza en el dia a dia?	5	100,0	0,0	0,0
	n	**Usaría ortesis**	**No usaría ortesis**	**No sabe**
Usted se sometería a llevar puesto durante todo el día un dispositivo llamado ortésis, para corregir la deformidad de la columna, hacer más fácil que se posicione en la silla, mejorar la función de los pulmones y la calidad de vida?	5	20,0	60,0	20,0

	n	Usaría ortesis	No usaría ortesis	No sabe
Si usted tiene o tuviese el pie caído y dificultad para caminar, estaría dispuesto a usar un dispositivo llamado ortésis, que se usa de forma externa sobre el pie y la pierna, para preservar la capacidad de caminar de forma independiente?	5	80,0	20,0	0,0
	n	**Preferiría usar la silla de ruedas eléctrica**	**Preferiría no usar la silla de ruedas eléctrica**	**No sabe**
En caso de requerir el uso de una silla de ruedas y que no tuviese la capacidad para propulsarla (manejarla) por su cuenta, usted preferiría tener una silla de ruedas eléctrica para permanecer independiente en los desplazamientos?	5	100,0	0,0	0,0
	n	**Preferiría la terapia de familia**	**Preferiría no realizar la terapia de familia**	**No sabe**
Usted escogería hacer parte de una terapia de familia para mejorar la ansiedad y tristeza que pudiese sentir usted y su familia como consecuencia de su enfermedad o preferiría continuar sin ella?	5	80,0	20,0	0,0
	n	**Preferiría hacer la prueba**	**preferiría no hacer la prueba**	**No sabe**
Usted considera que si un familiar que no tiene síntomas quisiera tener hijos, sería pertinente realizar una prueba genética para descartar que no tuviera riesgo de padecer la enfermedad?	5	80,0	20,0	0,0
	n	**Si**	**No**	
Usted conoce el Diagnóstico preciso de su enfermedad?	5	80,0	20,0	

Sería muy importante tener estos datos de un mayor número de pacientes de tal forma que se puedieran informar estas preferencias para tomadores dedesiciones en otras partes del mundo.

Anexo 9
Características de los estudios

Diagnóstico

1. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Duchenne

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Duchenne?

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Población	N	Estándar de oro
Mazzone	2013	Italia	Cohorte	DMD	113	Molecular
Qiu-Xiang	2012	China	Serie de casos	DMD	50	Biopsia e inmunohistoquímica
Lerario	2012	Italia	Casos y controles	DMD	41	Molecular, Biopsia y CK
Humbertclaude	2012	Francia	Cohorte	DMD	278	Molecular
Wang	2011	China	Transversal	DMD/BMD	143/24	Molecular, Biopsia e inmunohistoquímica
Magri	2011a	Italia	Transversal	DMD/BMD	205/115	Molecular
Magri	2011b	Italia	Serie de casos	DMD/BMD	35/6	Molecular
Escorcio	2011	Brasil	Desarrollo de escala	DMD	30	Molecular
Zhang	2010	China	Transversal	DMD/BMD	73/17	Molecular
Soltanzadeh	2010	USA	Serie de casos	DMD	15	Molecular
Kim	2010	USA	Prueba diagnóstica	DMD	210	Molecular
Swaminathan	2009	India	Prueba diagnóstica	DMD	101	Molecular y Biopsia

Ciafaloni	2009	USA	Cohorte	DMD	111	Molecular
Brabec	2009	República Checa y Eslovaquia	Transversal	DMD/BMD	102/24	Molecular
Desguerre	2009	Francia	Cohorte	DMD	75	Molecular, Biopsia e inmunohistoquímica
Parreira	2007	Brasil	Ensayo clínico	DMD	26	n.d.
Hussein	2006	Egipto	Ensayo clínico	DMD/BMD	18//6	Biopsia e inmunohistoquímica
Thong	2005	Malasia	Serie de casos	DMD	21	Biopsia e inmunohistoquímica o Molecular
Gulati	2005	India	Serie de casos	DMD	30	Molecular, Biopsia e inmunohistoquímica

2. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Becker

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Becker?

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Población	N	Estándar de Oro
Alfano	2013	USA	Serie de casos	BMD	25	Molecular
Tasca	2012	Italia	Transversal	BMD	46	Molecular
Wang	2011	China	Transversal	DMD/BMD	143/24	Molecular, Biopsia e inmunohistoquímica
Magri	2011a	Italia	Transversal	DMD/BMD	205/115	Molecular
Magri	2011b	Italia	Serie de casos	DMD/BMD	35/6	Molecular
Anthony	2011	Reino Unido, Italia, Holanda	Serie de casos	BDM	17	Molecular
Holtzer	2011	USA	Cohorte	BMD	365	Molecular
Zhang	2010	China	Transversal	DMD/BMD	73/17	Molecular
Brabec	2009	República Checa y Eslovaquia	Transversal	DMD/BMD	102/24	Molecular
Finsterer	2007	Austria	Serie de casos	BDM	6	Biopsia e inmunohistoquímica
Hussein	2006	Egipto	Ensayo clínico	DMD/BMD	18//6	Biopsia e inmunohistoquímica

3. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica T1

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

Referencia	año	Tipo de estudio	N	Estándar de Oro	edad	sexo M	sexo F	Edad de inicio	Edad de diagnóstico	Retraso del diagnóstico	Historia familiar
Chiappetta	2001	Observacional	20	DNA	12-53 años	13	7				
Bachmann	1996	Observacional	40	DNA	5-63 años (39 años +/- 14)	17	23				
Di Constanzo	1997	Observacional	40	Prueba genética	16-67 años (39 años)	26	14				
Hilbert	2013	Observacional	679	DNA (57.6 %)				26.1 +/- 13.2 (0-70)	33.4 +/- 12.5 (4-70)	7.3 años +/- 8.2 (0-48)	
Douniol	2012	Observacional	28	Molecular	7-24 años (17 +/- 4.6 años)	13	15				
Nitz		Observacional	40	DNA, EMG							
So Yeon Kim	2008	Observacional retrospectivo	105	DNA							55
Campbell	2913	Estudio de incidencia, cohorte	38	DNA niño o madre	0-3 años	18	20				16
Prendergast	2010	Observacional	21	DNA (n=18, 86%), Biopsia muscular, EMG	9.4 años (3-24)	13	8				13 (62%)

4. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica T2

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 2?

Referencia	Año	Tipo de estudio	N	Estándar de Oro	edad	sexo M	sexo F	Edad de inicio	Edad de diagnóstico	Retraso del diagnóstico
Hilbert	2013	Observacional	135	DNA (71.1 %)				34 +/- 14.1 (6-66)	48.4 +/- 12.2 (19-70)	14.4 años +/- 12.8 (0-48)
George	2004	Observacional prospectivo	24	DNA	57 años (35-69)	12	12	40 años (15-49)		
Day JW	2003	Observacional	234 (379 fueron analizados genéticamente, pero solo 234 tenían datos clínicos)	DNA	47 años (8-85)	169	210	38 años (13-67)		
Soukas	2012	Observacional	93	DNA	53 años (20-80)	38	55	37 años (6-69)		

5. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en facioescapulohumeral

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular facioescapulohumeral?

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Población	N	Observaciones
Pastorello	2012	Italia	observacional	DFSH	122	Estudio observacional, caracterizan población de 122 pacientes con DFSH confirmados genéticamente respecto al fenotipo inicial. Se excluyeron 34 por estar asintomáticos
						Edad media de inicio 23 años (75 hombres, 47 mujeres). 101 de 122 con signos de debilidad facial, 88 de 122 con síntomas escapulohumerales, 32 de 122 con debilidad asimétrica de MSs, 12 de 122 con debilidad asimétrica de Mis, 7 de 122 sin debilidad facial al inicio de síntomas, 16 de 122 con pie caído.
Chang	2008	Corea	Observacional	DFSH	4	Todos tuvieron síntomas de la cintura escapular, 3 de 4 tuvieron síntomas faciales, todos presentaron signo de escapula alada y dificultad para alzar los brazos, 1 de 4 presento el signo de Beevor

Tamhankar	2010	India	Observacional	DFSH	12	Estudiaron 3 familias retrospectivamente. La edad media de inicio fue 17.6 años, se encontró debilidad facial en 9 casos, 11 con escapula alada, 11 con el signo de Beevor, 10 con el signo de poly-hill, 4 pacientes con debilidad del anillo pélvico y perineal, 4 con debilidad proximal de Mis. 100% con historia familiar.
Mostac-ciuolo	2009	Italia	Observacional	DSFH	40	Pacientes con prueba molecular confirmatoria. La edad promedio de los participantes era 53.9 años. 76 % con historia familiar. 5 casos sin debilidad facial al inicio.
Trevisan	2008	Italia	Observacional	DFSH	6	Pacientes con prueba molecular confirmatoria. Promedio de edad al momento de investigación 44 años, con un inicio de síntomas entre 16 a 76 años. Todos con debilidad facial. 2 con epilepsia, 3 con marcha de pato, todos con pérdida auditiva, 2 con retardo mental y 2 con alteraciones retinianas.
Funakoshi	1998	Japón	Observacional	DFSH	14	Pacientes con prueba molecular confirmatoria. 9 de los 14 presentaron algún grado de pérdida auditiva y 8 pacientes tenia retardo mental.
Tai-Heng Chen	2013	Taiwán	Observacional	DFSH	9	Pacientes con forma infantil de la enfermedad. Inicio de los síntomas entre 0,4 a 5 años. 5 pacientes presentaban cifoescoliosis, 4 presentaron alteraciones escapulohumerales. Todos los pacientes con síntomas faciales, 8 casos presentaron pérdida auditiva y 8 alteraciones retinianas.
Sunil	2002	India	Observacional	DFSH	18	Pacientes de 9 familias. Inicio de los síntomas entre 8 a 21 años. 2 pacientes tenían incapacidad para levantarse del piso, 11 signos de debilidad facial, todos presentaban escapula alada y 17 tenían el signo de poly-hill.
Matgorzata	2013	Polonia	Observacional	DFSH	37	Pacientes confirmados genéticamente y con prueba EMG. 23 pacientes con sexo masculino y 14 de sexo femenino. 9 pacientes presentaron forma juvenil de la enfermedad. 4 pacientes permanecían asintomáticos.
Klinge	2006	UK	Observacional	DFSH	7	Pacientes confirmados genéticamente con la forma infantil. Edad de inicio 1 a 4.5 años. Todos con signos de debilidad facial e hiperlordosis, 4 con pie caído, 7 con debilidad del anillo pélvico, 3 pacientes con pérdida auditiva asociada.

Butz	2003	Alemania	Observacional	DFSH	39	Pacientes confirmados genéticamente, estudio con el objetivo de evaluar correlación genotipo-fenotipo. 24 pacientes (71%) presentaban síntomas escapulohumerales, 6 (18%) signos de debilidad facial y solo 2 casos con debilidad proximal de miembros inferiores.
Shahrizaila	2005	UK	Observacional	DFSH	20	Pacientes confirmados genéticamente, 19 de 20 con signo de Beevor presente.
Yamanaka	2001	Japón	Observacional	DFSH	151	Pacientes confirmados genéticamente. Se examinaron para atrofia lingual, encontrándose 7 casos (7,6%) con signos imagenlógicos y EMG de atrofia.

6. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en distrofias de cinturas

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular de cinturas?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Estándar de Oro
Boito	2005	Reporte de casos	21	Molecular
Comerlato	2005	Reporte de casos	56	Biopsia e inmunohistoquímica
Groen	2007	Reporte de casos	85	Molecular
Paradas	2010	Reporte de casos	29	Molecular
Rosales	2010	Reporte de casos	21	Molecular y Biopsia e inmunohistoquímica
Gavassini	2011	Reporte de casos	5	Molecular
Saenz	2005	Reporte de casos	282	Molecular
Norwood	2007	GPC	NA	NA

7. Creatina quinasa vs inmunohistoquímica con seguimiento clínico

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el valor sérico de la creatina quinasa comparado con el estándar de oro (inmunohistoquímica más seguimiento clínico), ayuda a discriminar las distrofias musculares tipo Duchenne/Becker, cinturas y fascioescapulohumeral de otras enfermedades neuromusculares?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Estándar de Oro	Comparación	Edad al diagnóstico	Desenlaces	Resultados	Observaciones
Magri	2011	Serie de casos	205 pacientes con distrofia de Duchenne y 115 pacientes con distrofia de Becker con fenotipo sugestivo de distrofinopatía, patrón distrófico en la biopsia muscular, ausencia o deficiencia de distrofina por inmunohistoquímica	Inmunohistoquímica + patrón clínico	Valor absoluto de creatina quinasa	4±2.2 años para los pacientes con distrofia de Duchenne y 12.9±11.8 para los pacientes con distrofia de Becker	N/A	320 pacientes (205 Duchenne y 115 Becker) creatina quinasa en la primera visita 14045+-8979 (6000-40000) para Duchenne y 3545+-6754 (230-48000) para Becker. El 77% de los pacientes con distrofia de Becker tuvieron valores de creatina quinasa< 2000 UI. el valor de creatina quinasa disminuye progresivamente a partir del momento del diagnóstico, con valores promedio menores de 5000 UI a partir de los 12 años del diagnóstico	No hay forma de calcular especificidad ni tasa de falsos negativos. No hay datos del valor absoluto de la creatina quinasa
Ueyama	2002	Revisión sistemática de serie de casos	Pacientes reportados en la literatura con mutaciones del gen de la disferlina	Diagnóstico genético confirmatorio	Valores de creatina quinasa medido en número de veces mayor al límite superior	21.7 ± 7.5 años (12-59).	N/A	74 pacientes 47,5±30,6 veces el límite superior	Datos secundarios obtenidos de la literatura. Probabilidad alta de heterogeneidad en los métodos de medición de la prueba. No hay forma de calcular especificidad ni tasa de falsos negativos
Nguyen	2007	Serie de casos	Pacientes con disferlinopatía por biopsia con inmunohistoquímica o por alteración molecular del gen DYS	Combinación de histopatología y genética	Valores de creatina quinasa medido en número de veces mayor al límite superior	39,1+-11,5	N/A	40 pacientes 19,2+-12,9 veces el valor superior de la creatina quinasa. Disminución progresiva del nivel de creatina quinasa con la duración de la enfermedad, pero también mostraron alta variabilidad intra paciente durante el seguimiento.	Muestra heterogeneidad intrínseca pero una tendencia a la disminución a medida que aumenta el tiempo de los síntomas

Bisceglia	2010	Serie de casos	Pacientes con LGMD autosómica dominante	Genética	Valores absolutos de creatina quinasa	32,1+-17,1	N/A	36 pacientes valor de creatina quinasa 659,1+-852 (62-2300). cambios con la severidad del cuadro así severa 1813+-520; moderada 126+-41, leve 125+-47	No hay forma de calcular especificidad ni tasa de falsos negativos. No hay datos del valor absoluto de la creatina quinasa
Park	2012	Serie de casos	Pacientes con perdida completa o casi completa de la disferlina en inmunohistoquímica de músculos	Inmunohistoquímica para disferlina en muestras de musculo	Valores de creatina quinasa medido en número de veces mayor al límite superior	22,2+-7,3	N/A	31 pacientes creatina quinasa 42 veces el valor superior de la normalidad (4-131)	No hay forma de calcular especificidad ni tasa de falsos negativos. No hay datos del valor absoluto de la creatina quinasa
Zhang	2012	Serie de casos	530 pacientes con múltiples enfermedades neuromusculares (distrofia de Duchenne-Becker, distrofia fascioescapulohumeral, distrofia cintura miembro, miopatía por depósito de lípidos, polimiositis, enfermedad de la moto neurona superior y atrofia muscular espinal)	Combinación de clínica, electromiografía y biopsia para las enfermedades que no fueron distrofia y genética para las distrofias	Valores absolutos de creatina quinasa	La edad de diagnóstico para la distrofia de Duchenne-Becker, fascioescapulohumeral, cintura miembrofue de 9.8±5.4; 26.4±9.9 y 29.8±11.8, respectiva	N/A	Duchenne/Becker, creatina quinasa 10306.7±6658.5 (185-36000); Fascioescapulo-humeral, creatina quinasa 624.5 ± 764.4 (17-5460); Cintura miembro, creatina quinasa 2391±2239 (97-9000)	No hay forma de calcular especificidad ni tasa de falsos negativos. No hay datos del valor absoluto de la creatina quinasa

8. Electromiografía

¿En un paciente con debilidad muscular y valores séricos de creatina quinasa altos, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene la electromiografía para el diagnóstico de enfermedad primaria de la fibra muscular?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Estándar de Oro	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces evaluados	Resultados
Shukla	2004	Corte transversal	100 pacientes con diagnóstico clínico de distrofia muscular, miopatía congénita o citopatía mitocondrial	Biopsia	Electromiografía y la evaluación clínica	No aplica	sensibilidad, especificidad y valores predictivos	Los resultados concluyen que la EMG tiene buena sensibilidad para el diagnóstico de DM, 93.7% (IC 87.7–99.7), pero muy baja especificidad: 22% (IC 8.5–35.5). El diagnóstico clínico sumado a una EMG concordante, confirman los resultados de la EMG aislada, teniendo muy alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo (100 %), pero una baja especificidad (33,3 %).
Bushby	2010	Guía de práctica clínica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Esta guía menciona que si bien la electromiografía y los estudios de neuroconducción han sido una parte tradicional de la evaluación del niño con sospecha de enfermedad neuromuscular, estas pruebas no se consideran por parte del panel de expertos que estén actualmente indicadas o sean necesarias para la evaluación específica de la DM de Duchenne
Norwood	2007	Guía de práctica clínica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Los estudios de neurofisiología son de poco valor para refinar el diagnóstico de Distrofia muscular Cintura-Miembro. Los estudios de conducción nerviosa permite pueden excluir una neuropatía si hay duda en las fases iniciales de presentación de la enfermedad. La electromiografía usualmente muestra cambios miopáticos en los pacientes con cualquier tipo de DM cintura miembro y no tiene la capacidad de especificar más el diagnóstico. Los pacientes con laminopatía pueden presentar además una neuropatía
Kyriakides	2010	Guía de práctica clínica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Las recomendaciones se basan en un número limitado de estudios clase IV disponibles y en la recomendación de expertos y se dan para pacientes con hiperckemia asintomática o poco sintomática y pueden ser tomadas como recomendación nivel C : si se confirma la hiperckemia se recomienda un estudio de electromiografía y velocidad de conducción nerviosa

9. Pruebas de Western Blot, inmunohistoquímica vs pruebas moleculares en Duchenne

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot o el estudio con inmunohistoquímica para la distrofina comparada con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Estándar de Oro	Comparación	Edad al diagnóstico	Desenlaces	Resultados
Nicholson	1990	Descriptivo	226 pacientes con diferentes diagnósticos: 23 eran controles normales, 60 no tenían distrofinopatias, 55 tenían diagnóstico de DMB y 85 de DMD. También se estudiaron 3 portadoras	Evolución clínica o biopsia o estudio genético	1) Western Blot 2) Inmunohistoquímica	NA	DMB y DMD	Western Blot: No había diferencias entre controles y los que tenían enfermedad muscular que no era distrofinopatía. De los 140 casos de DMB y DMD, 85% mostraron proteína de tamaño anormal y 15% reducción en la cantidad. Con esta prueba no se obtuvo proteína en 9% de los 140 casos de distrofinopatias por problemas técnicos. En un 16% adicional, se observo degradación de la distrofina. Sensibilidad de 100% para anormalidad en la proteína La inmunohistoquímica: En los casos de DMD, el 40% no tenia marcación de las fibras, otro 40% mostró marcación en fibras ocasionales y el 20% restante, marcación débil. Sensibilidad del 100% para disminución o ausencia de marcación de fibras. Los individuos con DMB mostraron intensidad reducida en la tinción con variación inter e intrafibra. En un número no mencionado de casos, no se pudo diferenciar por este método entre DMB y otros tipos de distrofia. Las portadoras mostraron disminución en el número de fibras marcadas que varió de 2 al 25%. no se recomienda en estos casos la biopsia por aguja
Lai PS	1992	Descriptivo	23 pacientes con DMD y DMB	Evolución clínica, hallazgos histopatológicos y creatinquinasa	PCR multiplex en 9 exones	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Se detectaron delaciones en 14 de 23 pacientes: Sensibilidad: 61%

Bushby	1993	Descriptivo	67 pacientes con DMB	Evolución clínica	1) PCR multiplex; 2) Western Blot; 3) Inmunohistoquímica	NA	DMB	Pruebas moleculares: En 65 pacientes con DMB se encontró una frecuencia de mutaciones con la PCR Multiplex.de hasta 92.6% que se correlaciono con el tamaño de la proteína en el Western Blot. Sensibilidad de PCR múltiplex: 92,6%. Western Blot: Se evaluó en 36 individuos y se observó que todos tenían disminución de la cantidad de proteína: Sensibilidad: 100% Todos los que tenían deleción presentaban disminución del tamaño de las bandas, pero los que no la tenían presentaban un tamaño completo. Inmunohistoquímica: Todos menos un paciente mostraron patrones anormales. Sensibilidad: 97,2%
Muntoni F	1993	Descriptivo	19 pacientes con distrofia Xp21 y 25 con distrofia no Xp21.	Evolución clínica.	Inmunohistoquímica	NA	DMD y DMB	**Inmunohistoquímica:** Los pacientes con DMB tenían anormalidades en las fibras y la más frecuente fue variabilidad de la tinción interfibra, seguido por discordancia en la tinción y marcación discontinua en la membrana. En los pacientes con DMD no tenían distrofina detectable
Nicholson	1993	Descriptivo	100 pacientes con DMD y DMB (NO RELACIONADOS)	Evolución clínica	Southern Blot, inmunohistoquímica, Western Blot	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares: Las** deleciones y duplicaciones fueron detectadas por Southern Blot en el 81,5% de los pacientes. **Inmunohistoquímica:** El patrón de marcación varió entre pacientes. Los pacientes con DMB típica mostraron un mayor número de fibras marcadas y este aumentó en casos con formas más leves y disminuyó en pacientes con formas intermedias y con DMD. **Western Blot:** Hay aumento de la marcación con el mejoramiento en la condición clínica de DMD a DMB típica. Los niveles de CK se correlacionan más con la edad de presentación que con los exones faltantes

Morandi	1995	Descriptivo	59 pacientes con DMB	Evolución clínica	1) PCR Multiplex para detectar mutaciones en 30 exones	NA	DMB	**Pruebas moleculares:** Se detectaron mutaciones en 89% de los casos (49 de 55 casos). Sensibilidad para PCR multiplex en 30 exones: 89%. **Western Blot:** Se identificaron dos tipos de resultados con el western Blot y la IHQ. Un grupo de 29 pacientes mostro proteína de bajo peso en el Western Blot y marcación en parches con IHQ. Los otros 30 se observó reducción o ausencia de porciones de la proteína. Sensibilidad de Western Blot para anormalidad en la proteína: 100% **Inmunohistoquímica:** IHQ la describen como típica de la forma leve de la enfermedad. 3 de 30 pacientes tuvieron resultados de IHQ normales. Sensibilidad: 90%
Uchino	1995	Descriptivo	19 pacientes con DMD.(NO MENCIONAN SI ESTABAN RELACIONADOS)	Evolución clínica	PCR multiplex (18 EXONES Y EL PROMOTOR), Inmunohistoquímica, Western Blot	NA	DMD	**Inmunohistoquímica:** Había fibras positivas para distrofina en 10 de los 19 pacientes con DMD. La mayoría del las fibras positivas fueron observadas en grupos o como fibras únicas. **Western blot:** Reveló que no habia bandas de distrofina en 18 de 19 pacientes: Sensibilidad: 94,7%. **Pruebas moleculares:** La PCR fue positiva en 16 de 19 pacientes: Sensibilidad: 84,2%
Doriguzzi	1997	Descriptivo	201 biopsias de músculo: 22 con DMD, 13 con DMB, los restantes con otros diagnósticos	Evolución clínica	1) Western Blot 2) Inmunohistoquímica	NA	DMB y DMD	Western Blot: En 8 de 13 casos con DMB había anormalidad: Sensibilidad: 61,5% Inmunohistoquímica: En todos los casos con DMD la proteína estaba ausente o presente solo en algunas fibras: Sensibilidad: 100% En los pacientes con DMB, la proteína estaba parcialmente ausente en 8 casos y ausente en 2 casos. Sensibilidad: 76,9%
Coral-Vásquez	1997	Descriptivo	59 pacientes (NO RELACIONADOS) con 39 DMD, 4 DMB, 2 IMD y 14 no clasificables por clínica	Evolución clínica, biopsia y CPK.	PCR Multiplex (9 EXONES)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Se identificaron 21 deleciones en los 39 pacientes con DMD (54%), 2 en los 4 con de DMD y 2 en los 2 con IMD. La sensibilidad total sería: 55,5% Entre los no clasificados encontraron 4 deleciones

Talkop	1999	Descriptivo	30 pacientes (23 NO RELACIONADOS): 25 con DMD, 2 con IMD y 3 con DMB	Evolución clínica, creatinquinasa elevada, electromiografía	PCR Multiplex (25 EXONES)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Se encontraron deleciones en 12 pacientes: el 47,8% que correspondería a la sensibilidad
Yuge	1999	Descriptivo	138 pacientes con DMD y BMD: 94 con DMD, 8 IMD, 31 DMB y 5 no clasificables. 30 controles normales. (NO ESPECIFICAN SI ESTABAN RELACIONADOS)	Evolución clínica, electromiografía e inmunohistoquí-mica	PCR multiplex (18 EXONES)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Se encontraron 86 deleciones y 4 duplicaciones. La frecuencia de deleciones fue de 62,3%. De los 86 pacientes con deleciones, 61 fueron DMD (70,9%), 18 DMB (20,9%), 4 IMD (4,7%) y 3 no clasificables (3,5%). La sensibilidad de la detección de mutaciones por PCR multiplex para el espectro DMD/DMB fue de 67,7%
Effat	2000	Descriptivo	100 pacientes (NO RELACIONADOS): 87 con DMD y 13 con DMB	Evolución clínica, inmunohistoquímica e historia familiar	PCR multiplex (18 EXONES)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Encontraron 55 deleciones. La sensibilidad fue del 55%
Werneck	2001	Descriptivo	48 pacientes: 29 con DMD, 13 con DMB, 4 portadores, una mujer con DMD y una forma intermedia	Evolución clínica, electromiografía y laboratorio	PCR (20 EXONES)	NA	DMB y DMD	Pruebas moleculares: 42 pacientes (87,5%) mostraron al menos una deleción en los 20 exones analizados. Sensibilidad: 87,5%. Se detectaron 196 deleciones. Inmunohistoquímica: Todos los pacientes con DMD mostraron fibras ausentes, residuales o dispersas con distrofina en los estudios de inmunohistoquímica. Sensibilidad: 100%. La mayoría de los pacientes con DMB demostraron marcación en 10 de 13 pacientes (76,92%). Dos mostraron atenuación irregular de la inmunotinción con un patrón de mosaico y un caso tenía una apariencia normal. Todos los posibles portadores presentaron reducción difusa en el número de fibras positivas, con excepción de uno que mostró un patrón de marcación en mosaico. La paciente mujer con DMD y los pacientes con DMD intermedio mostraron ausencia de distrofina en los estudios de inmunohistoquímica

Dolinsky	2002	Descriptivo	20 pacientes con DMD: (16 NO RELACIONADOS Y 4 FAMILIARES) sin deleciones y duplicaciones por PCR multiplex o Southern Blot. + 20 madres	Evolución clínica	Denaturing Gradient Gel Electrophoresis (DGGE)	NA	DMD	**Pruebas moleculares:** La DGGE mostró 19 mutaciones puntuales y una inserción en los afectados
Mallikarjuna	2003	Descriptivo	66 pacientes con DMD (NO RELACIONADOS)	Evolución clínica, creatinquinasa, electromiografía y biopsia	PCR multiplex (18 EXONES)	NA	DMD	**Pruebas moleculares:** Con la PCR multiplex encontraron 41 casos con deleciones que corresponderían a un 62,1% de sensibilidad
Silva CT,	2004	Descriptivo	62 pacientes NO RELACIONADOS: 48 con DMD y 14 con DMB	Evolución clínica, biopsia, electromiografía	PCR multiplex en 18 exones	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** La sensibilidad de la prueba es de 31%Se encontraron deleciones en 14 de los que tenían DMD: Sensibilidad del 29% y en 5 de los que tenían DMB: Sensibilidad del 36% Out of frame: Fenotipo grave (DMD), In frame: Fenotipo DMB
Gatta	2005	Descriptivo	12 pacientes (NO RELACIONADOS): 9 con DMD y 3 con DMB	Evolución clínica, electromiografíae inmunohistoquí-mica	PCR multiplex (PREVIO Y NO MENCIONAN EL NUMERO DE EXONES) y Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Se identificaron 9 deleciones y una duplicación por PCR multiplex: Sensibilidad: 83,3%. Por MLPA se encontraron deleciones en 9 pacientes y duplicación en un paciente: Sensibilidad: 83,3%. La MLPA confirmó los hallazgos de PCR multiplex en 4 casos y en 3 deleciones mayores. En 3 había resultados diferentes en MLPA y PCR multiplex. En 22 portadoras (12 madres, 9 hermanas y una tía materna), por PCR multiplex había 11 casos con deleciones (9 madres y 2 hermanas). Las deleciones fueron iguales a las de los pacientes afectados. En 8 se descartaron mutaciones. La MLPA fue informativa en el 90,9% de las mujeres. En dos casos, la enfermedad pudo ser causada por una mutación puntual

Janssen	2005	Descriptivo	193 casos, de los cuales 14 fueron reportados como negativos en la PCR multiplex (8 CASOS ESTABAN RELACIONADOS FAMILIARMENTE)	Evolución clínica	Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Tenía una parte retrospectiva con 150 individuos, 60 con mutaciojnes conocidas, 90 con deleciones negativas (89 hombres y 1 mujer portadora). El MLPA mostró 3 hombres con deleciones y 1 mujer con deleción, y 11 duplicaciones. Tenía otra parte prospectiva en 45 mujeres (41 con un familair afecxtado y 4 eran sintomáticas) y 25 hombres. Había deleciones en 16 de los 25 hombres, 3 de las 4 mujeres sintomáticas y 3 hombres con duplicaciones. 10 de las 41 mujeres mostraron deleciones o duplicaciones. La sensibilidad para mutaciones de la MLPA en hombres afectados fue de 76%
Dent	2005	Descriptivo	68 pacientes (NO RELACIONADOS): 45 con DMD, 21 con DMB y 2 portadoras sintomáticas.	Evolución clínica y uno de los siguientes: 1) Expresión por inmunohistoquímica o Western Blot de distrofina ausente o alterada. 2) Historia familiar. 3) Estudio genético	Análisis de ADN por "Single Condition Amplification Internal Primer" (SCAIP) para mutaciones y "Multiple Amplifiable Probe Hibridization" (MAPH) para duplicaciones.	NA	DMDE y DMB	**Pruebas moleculares:** Se encontraron deleciones en el 66% y mutaciones puntuales en el 18%. Con el MAPH encontraron 4 duplicaciones. La sensibilidad de la prueba para encontrar mutación es: 89,7%. 3 de las 45 deleciones encontradas no habían sido identificadas por medio de PCR multiplex
Lai K	2006	Descriptivo	63 pacientes: 43 con DMD o BMD y 20 portadoras. (NO ESPECIFICAN SI ESTABAN RELACIONADOS)	Evolución clínica, historia familiar, creatinquinasa alta y hallazgos histopatológicos	Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Las 44 deleciones detectadas con PCR multiplex fueron detectadas con MLPA. El MLPA permitió una determinación más exacta de la deleción. De los 19 negativos por PCR multiplex 4 fueron positivos por MLPA. Todos los resultados de la MLPA se reprodujeron al repetir la prueba. En los enfermos de DMD y DMB, la prueba fue positiva en 28 de 43 sujetos: la sensibilidad fue de 65,1%

Hwa HL	2007	Descriptivo	102 pacientes: 89 hombres (NO RELACIONADOS) con DMD/DMB, 13 mujeres potenciales portadoras.	Evolución clínica	Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** La MLPA fue informativa en 54 de los 89 hombres: Sensibilidad: 60,7%. De estas 32 fueron deleciones. Por PCR multiplex se encontraron 27 deleciones en 89 hombres (30,3% = sensibilidad) que fueron las mismas que se identificaron por MLPA. Con la MLPA se encontraron deleciones en 5 hombres con PCR normal. La MLPA detectó 12 deleciones grandes no detectables por PCRM. Había duplicaciones en 22 de los 89 hombres (24,7%). En mujeres había 4 de 13 con deleciones (30,8%) y 4 de 13 con duplicaciones (30,8%). Tomando toda la muestra, había 36 sujetos con deleciones de 102, y 26 con duplicaciones de 102
Freund	2007	Descriptivo	91 pacientes con DMD o DMB (NO RELACIONADOS): 80 hombres con DMD, 10 con BMD y una mujer con DMD. Además, 12 con otras enfermedades de músculo	Evolución clínica, creatinquinasa y electromiografía	PCR multiplex (20 EXONES)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Se encontraron deleciones en el 71,7% de los casos: En 10 de los 10 con BMD: Sensibilidad: 100% y 66 de los 80 hombres con DMD: Sensibilidad: 82,5%. La sensibilidad para mutación fue de 84,4% en los enfermos con BMD y DMD. Entre los que no tenían DMD ni BMD, no había deleciones; por tanto, la especificidad del 100%. **Inmunohistoquímica:** Se hizo inmunohistoquímica en 51. Los 35 con DMD a quienes se hizo la prueba, tenían ausente la proteína. El sujeto con DMB a quien se hizo la prueba tenía ausencia de al menos uno de los dominios. En los 12 que tenían otras enfermedades del musculo, la prueba fue negativa. De acuerdo con esto, la inmunohistoquímica tiene 100% de sensibilidad y 100% de especificidad
Zeng F	2008	descriptivo	249 con DMD (NO RELACIONADOS)	Evolución clínica	Amplification (MLPA)	NA	DMD	**Pruebas moleculares:** La sensibilidad de la técnica MLPA fue de 98%, al igual que la especificad. La exactitud diagnostica fue de 98%. El valor predictivo positivo (VPP) de la MLPA fue de 99% (178 verdaderos positivos dividido por 179 número total de positivos, incluido un falso positivo). El valor predictivo negativo (VPN) de la MLPA fue de 94% (61 verdaderos negativos sobre el total de negativos 65, incluidos 4 falsos negativos)

Dastur	2008	Descriptivo	347 pacientes con DMD y BMD (19 CASOS DE DMD Y 2 DE DMB FAMILIARES)	Evolución clínica	PCR multiplex (32 EXONES)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Se encontraron 222 pacientes con deleciones. Sensibilidad de la PCR multiplex: 63,9% 176 de las deleciones se encontraron en pacientes con DMD y 46 en pacientes con BMD. En los pacientes con BMD, el 89,1% fueron in frame y el 6,5% out of frame. El 76,1% empezaron en el exón 45. Entre los pacientes con DMD, el 9,1% estaban in frame, el 88,1% out of frame y el 2,8% in and out frame
Sura	2008	Descriptivo	202 pacientes: 199 con DMD y 3 con DMB (NO RELACIONADOS)	Evolución clínica y creatinquinasa	PCR multiplex (31 EXONES Y EL PROMOTOR)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Se encontraron deleciones en 99 de 202 pacientes. Sensibilidad: 49% En 98 de los 199 con DMD y 1 de los 3 con DMB
Ashton	2008	Descriptivo	ADN de 50 casos de hombres y 50 de mujeres archivados en quienes se había hecho PCR Multiplex. Además, otros 100 hombres en quienes no se habían encontrado mutaciones por PCR multiplex (NO ESPECIFICAN SI ESTABAN RELACIONADOS)	Evolución clínica	"Conformation Sensitive Capillary Electrophoresis (CSCE)"	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Se confirmaron las mutaciones que habían sido detectadas por PCR multiplex: 28 deleciones, 27 duplicaciones, 15 pequeñas deleciones, 11 de 12 mutaciones non sense, 3 mutaciones splice site y 15 controles normales. En otros 100 hombres, de los cuales 58 tenían DMD, pero no se habían encontrado mutaciones por PCR, se hallaron 45 mutaciones, los 2 tenían otras anormalidades genéticas, 7 otros diagnósticos, 3 diagnósticos inciertos. En 16 de 51 con DMB se detectaron mutaciones. En los 35 restantes 16 tenían otros diagnósticos, 12 diagnóstico incierto y 7 diagnóstico de DMB por CK y biopsia. Al descontar los otros diagnósticos, la sensibilidad de la prueba para DMD fue del 94% y para DMb del 70%
Hwa	2008	Descriptivo	106 hombres con DMD y DMB de 75 familias madre e hijo (NO RELACIONADOS). 17 muestras de hombres y 14 mujeres posibles portadoras	Evolución clínica, electromiografía biopsia y creatinquinasa	Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) y secuenciamiento.	NA	DMD y DMB	El MLPA no detectó deleciones en 33 (25 con DMD y 8 DMB). La sensibilidad de 68,8%. Las mutaciones fueron detectadas por secuenciamiento en los 33, 26 fueron pequeñas mutaciones (24,5%), 2 inserciones. 5 familias sin mutaciones de los 75 pares de madres/hijos. 19 presentaron pequeñas mutaciones, 15 transmitidas por la madre y 4 nuevas

Kesari	2008	Descriptivo	75 pacientes con DMB (NO ES CLARO SI ESTÁN RELACIONADOS)	Inmunohistoquímica en biopsia, creatinquinasa, histología y Western Blot	Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) en 79 exones	NA	DMB	Se detectaron mutaciones en 66 individuos (88%): Corresponde a sensibilidad de MLPA para detectar mutaciones. 42 deleciones (64%), 12 duplicaciones (21%) y 10 otras mutaciones (15%): Se obtuvieron otras mutaciones usando ARN y RTPCR. Estas incluyeron12 deleciones más, 7 mutaciones del sitio de empalme, 1 inserción, 3 sin sentido y 1 sustitución
Basak	2009	Descriptivo	108 hombres con diagnóstico de DMD o DMB (NO ES CLARO SI ESTÁN RELACIONADOS)	Evolución clínica, electromiografía y laboratorio (CK)	PCR multiplex (40 EXONES)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** PCR Multiplex detecto deleciones en 67 de 108 casos (62%). Sensibilidad de PCR múltiplex: 62%. Se detectaron 43 deleciones diferentes y de estas 25 no habían sido descritas antes en India
Flanigan	2009	Descriptivo	1111 pacientes con DMD y DMB (NO ESPECIFICAN SI ESTABAN RELACIONADOS)	Evolución clínica, historia familiar y creatinquinasa alta y biopsia de músculo con cambios en inmunohistoquímica o inmunoblot	Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) para deleciones y duplicaciones y Single Condition Amplification Internal Primer (SCAIP) para mutaciones puntuales.	NA	DMD y DMB	Se identificaron mutaciones en todos los sujetos: 43% deleciones, 11% duplicaciones y 46% mutaciones puntuales. Sensibilidad para mutación del 100%. La sensibilidad de las mutaciones en el reading frame para predecir el fenotipo DMD o DMB es 93,3%, la especificidad de 44,4%, el valor predictivo positivo es de 86,8% y el valor predictivo negativo es de 63%. La regla del reading frame es BMD cuando la mutación preserva el marco de lectura y DMD si hay alteración del marco de lectura
Wang Q	2011	Descriptivo	167 pacientes. 143 con DMD y 24 con DMB. (NO ESPECIFICAN SI ESTAN RELACIONADOS)	Evolución clínica, historia familiar y creatinquinasa alta	Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 79 exónes	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Se encontró mutación con la MLPA en 128. La sensibilidad fue de 76,64%. Había 103 deleciones que correspondían a 87 con DMD y 16 con DMB, 23 duplicaciones en 18 con DMD y con DMB. Además, 2 con mutaciones puntuales y DMD. De los que no tenían mutación, 3 tenían DMB. **Inmunohistoquímica:** Se hicieron biopsias musculares en 45 pacientes que no tenían mutaciones y fueron clasificados como 36 con DND, 3 con DMB y 6 otras enfermedades

Lim BY	2011	Descriptivo	25 pacientes con DMD/DMB, pero 16 sin deleción o duplicación demostrada por MLPA (NO ESPÉCIFICAN SI ESTABAN RELACIONADOS)	Evolución clínica e inmunohistoquímica	Secuenciamiento de próxima generación	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** Se detectaron mutaciones en 15 de 16 pacientes que no tenían deleción o duplicación por MLPA. En los nueve con deleción duplicación por MLPA, se identificaron deleciones y duplicaciones idénticas a las previamente demostradas por MLPA y se confirmaron los puntos de ruptura en siete. La limitación de la técnica es que es difícil de estandarizar
Lee BL	2012	Descriptivo	33 pacientes: 29 pacientes con DMD y 4 con DMB (NO ESPECIFICAN SI ESTAN RELACIONADOS)	Evolución clínica, historia familiar y creatinquinasa alta	PCR Multiplex (10 EXONES Y EL PROMOTOR) y Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** De 20 pacientes a quienes se hizo PCR Multiplex, 12 mostraron deleciones y 8 fueron normales: Sensibilidad del 60%. Con la MLPA, se hizo en 11 pacientes (incluidos dos que tenían PCR normal). En ellos se encontraron 6 deleciones y 3 duplicaciones: Sensibilidad: 81,8% La MLPA aumentó la detección en un 5,7%
Chen WJ	2013	Descriptivo	407 pacientes NO RELACIONADOS con DMD y DMB. 76 madres. 20 hombres y 20 mujeres sanos	Evolución clínica	Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) que cuantifica los 79 exones + Sanger sequencing	NA	DMD y DMB	Pruebas moleculares: 262 de 407 pacientes con DMB, DMD e IMD, tenían alguna mutación encontrada por MLPA: Sensibilidad de 64,37% 217 tenían una a ocho deleciones y 40 tenían duplicaciones. Se identificaron 5 mutaciones pequeñas. En las portadoras encontraron 63 con deleciones y 13 duplicaciones
Sansovic	2013	Descriptivo	20 pacientes: 17 con DMD y 3 con DMB (NO ESPECIFICAN RELACION FAMILIAR)	Evolución clínica	Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 79 EXONES y PCR Multiplex (19 exónes)	NA	DMD y DMB	**Pruebas moleculares:** La sensibilidad de la técnica PCR multiplex fue del 50%. La sensibilidad de la MLPA fue del 65%; encontró 10 deleciones, dos duplicaciones y un exón aberrante
Na SJ	2013	Descriptivo	15 pacientes con DMD sin proteína presente por Western Blot y 9 DMB. (NO ESPECIFICAN SI ESTABAN RELACIONADOS)	Evolución clínica, historia familiar y creatinquinasa alta y biopsia de músculo	PCR multiplex (18 EXONES Y EL PROMOTOR), western blot e inmunohistoquímica.	NA	DMD y DMB	**Western Blot:** En todos los que tenían DMD había ausencia de la proteína y en los9 con BMD había proteína positiva leve. **Inmunohistoquímica:** En los que tenían DMB, 8 tenían reducción en parches y uno la tenía normal. Sensibilidad de 88,9% **Pruebas moleculares:** La PCR mostró deleciones en 13 de 24 pacientes: Sensibilidad: 54,16%

10. Diagnóstico de laboratorio de distrofia miotónica tipo 1

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba Southern Blot en sangre comparado con el estándar de oro (análisis de expansión de tripletas de DMPK 1) qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Estándar de Oro	Comparación	Edad al diagnóstico	Desenlaces	Resultados	Observaciones
Cheng S	1996	Serie de casos-Estudio de concordancia	18 muestras de una población de 1000 individuos con diagnóstico de distrofia miotónica	Southern blot de DNA genómico	Protocolo de PCR para amplificación de de expansión de repeticiones CTG grandes	No hay datos clínicos	Concordancia entre los desenlaces de los métodos	Los resultados fueron concordantes entre los métodos en relación al tamaño de la expansión y su heterogeneidad relativa	No se explica de donde se obtuvo la población. No hay datos de frecuencias relativas. La información clínica de los pacientes es mínima
Warner	1996	Serie de casos-Estudio de pruebas diagnosticas	183 muestras sanguíneas de 48 familias con distrofia miotónica, incluyendo muestras de personas sanas y esposas de los pacientes índice	Protocolo de PCR para amplificación de de expansión de repeticiones CTG	Protocolo de PCR para amplificación de de expansión de repeticiones CTG usando locus especifico con marcación fluorescente junto con amplificación de de sitis primign múltiples (TP PCR)	No hay datos clínicos	Concordancia entre los desenlaces de los métodos	76 muestras se obtuvieron de pacientes con la enfermedad. (74 sintomáticos y 2 asintomáticos). Hubo identificación en 4/4 muestras con 50-89 repeticiones de CTG. 72/72 muestras con un alelo con repeticiones CAG normales fueron identificados con el nuevo método. Un solo caso sintomático, fue detectado con el nuevo método, pero no por el anterior (sensibilidad 98%). En los 107 casos de pacientes sanos el nuevo protocolo no presento hallazgos anormales (especificidad de 100%)	No hay datos de frecuencias relativas. La información clínica de los pacientes es mínima

Fokstuen	2001	Serie de casos	287 muestras de pacientes con sospecha de distrofia miotónica (76 asintomáticos)	Southern Blot de DNA genómico (para más de 80 repeticiones) y PCR (para menos de 80 repeticiones)	No aplica	No hay datos clínicos	Detección de repeticiones CTG	En pacientes sintomáticos (199), en quienes se considera la historia familiar positiva para la enfermedad como altamente compatibles con el diagnóstico de distrofia (estándar de oro), la sensibilidad de la prueba fue de 88% y la especificidad de 71%. En 78 pacientes asintomáticos y sin historia familiar, la frecuencia de identificación de anormalidad genética fue de 20%. La remisión realizad por genetistas clínicos obtuvo mejor desempeño en comparación con otras especialidades (neurólogos y pediatras)	La información clínica de los pacientes es mínima. El uso de la historia familiar como estándar de oro no es confiable.
Prior TW	2009	Guía de práctica clínica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	La recomendación es: 1.La combinación de Southern Trasnfer y PCR puede detectar la totalidad de mutaciones en distrofia miotónica. 2. El test de PCR excluye distrofia miotónica cuando se demuestran dos alelos de tamaño normal y hace innecesario el análisis de Southern Trasnfer. 3. La presencia de una sola banda de PCR, requiere de la realización de una prueba de Southern Transfer	Es una guía de recomendaciones pero no sigue los estándares aceptados para el desarrollo de guías y recomendaciones
Magaña JJ	2011	Serie de casos	450 muestras de pacientes (50 con diagnóstico de distrofia miotónica)	PCR fluorescente y análisis de electroforesis capilar	No aplica	No hay datos clínicos	Detección de repeticiones CTG	En pacientes sintomáticos (50), la frecuencia de detección fue de 90% (sensibilidad). No se identifico ningún falso positivo (especificidad 100%)	La información clínica de los pacientes es mínima

Kamsteeg	2012	Guía de práctica clínica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	La recomendación es: 1. Determinar si el individuo tiene dos alelos con un numero bajo de repeticiones. Esto puede realizarse por métodos de PCR convencional y análisis de longitud de fragmentos. 2. Si solo se detectan un alelo, se deben utilizar otras técnicas como: a) TP-PCR; b)Southern Blot de DNA genómico o de productos de PCR de rango amplio. El reporte debe seguir las siguientes recomendaciones: 1. Sin expansión, que excluye el diagnóstico, cuando el tamaño del alelo es normal (<35 repeticiones); 2. Expansión heterocigota con tamaño entre 36-50 repeticiones (excluyera el diagnóstico, puede haber expansión a otras generaciones o están a riesgo de distrofia miotónica); 3. Expansión heterocigota con tamaño entre 51-151 repeticiones (si hay síntomas, confirma el diagnóstico - si es asintomático, se está en riesgo de de distrofia miotónica o de tener un hijo con distrofia miotónica); 4. Expansión heterocigota con tamaño mayor de 150 repeticiones (si hay síntomas, confirma el diagnóstico - si es asintomático, se está en riesgo de de distrofia miotónica o de tener un hijo con distrofia miotónica	Es una guía de recomendaciones pero no sigue los estándares aceptados para el desarrollo de guías y recomendaciones

Orpana	2013	Serie de casos	78 muestras de pacientes con diagnóstico de distrofia miotónica	Southern blot de DNA genómico	PCR de extensión de pulso caliente (HPE-PCR)	No hay datos clínicos	Concordancia entre los desenlaces de los métodos	En el análisis de 20 bandas, los autores encoontraron correlación alta entre los resultados de los métodos	La información clínica de los pacientes es mínima. No hay datos de frecuencias relativas ni representación estadística del grado de concordancia

Tratamiento

15. Tratamiento con esteroides

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne dar tratamiento con esteroides comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga, mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a dos años?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad
Craig	2003	Revisión sistemática	Niños entre 2 -18 años con Distrofia Muscular de Duchenne	Administración de Deflazacort	3 grupos: Deflazacort-placebo; Deflazacort-prednisolona; Deflazacort-prednisolona-placebo	12 a 3 meses, incluyeron uno de 24 meses pero gran pérdida luego de 12 meses.	Medida directa de fuerza, medidas funcionales y perdida de la locomoción	En estudio de artículos individuales parece mejor el deflazacort que el placebo pero no es clara la diferencia con prednisona. Debido a heterogeneidad en resultados e inadecuados informes estadísticos no se pudo adoptar para metanálisis Al comparar con placebo el deflazacort fue superior en todas las mediciones de uno de los estudios a 12 meses recolectados con p<0,05 excepto para caminar 10 metros o subir escaleras, por ejemplo en la prueba con el índice MRC (el puntaje MRC Medical Research Council para cuatro músculos dos en miembro superiores y dos en inferiores, con un máximo puntaje de 20, dividido por el puntaje máximo de 20 y multiplicado por 100) para el deflazacort fue -2,35 +/+ 5,48 y con placebo +9,77+/- 12,62 p<0,05, o el tiempo para subir escaleras se diferenció del basal con deflazacort -1,79 +/- 4,23 y placebo 3,71 +/-4,64 p<0,01solo reportaron otro estudio a 3 meses con datos de comparación con placebo y midió puntaje promedio muscular de + 0,18(+/- 0,4) para deflazacort dosis baja y +0,26 (+/- 0,5) para deflazacort dosis alta y -0,1(+/-0,5) para placebo	Efectos secundarios como ganancia de peso Efectos adversos documentados fueron ganancia de peso, osteoporosis, hirsutismo, apariencia cushinoide, aumento del apetito, cambios del comportamiento y formación de cataratas. No se encontraron valores estadísticos, solo porcentajes de menor ganancia de peso con deflazacort comparado con prednisona. Campbell en su revisión reportó en los efectos adversos reportan en uno de los estudios a 12 meses 2 personas con cataratas con deflazacort y uno con prednisona, no lo reportaron en los otros estudios, fractura por osteoporosis en dos estudios a 12 meses con un paciente cada uno en el grupo de deflazacort no el grupo de comparación que era prednisona en uno y placebo en el otro. La ganancia de peso fue reportada en todos los estudios incluidos pero en tres sin datos solo como no significativa

Mayo	2012	Descriptivo	39 niños con DMD con tratamiento prolongado con Deflazacort 0,9mg/k/d	Tratamiento con deflazacort 0,9mg/kg/día a un máximo de 39mg/día a los 15 años una dosis de 0,55+ 0,09 mg/kg/día y a los 18 años 0,5 + 0,2 mg/kg/día Calcio elemental 750mg día y vitamina D 1000 IU o hasta 2000IU día si la medición basal de vitamina D estaba baja	No	5 años	salud ósea	Salud Ósea: Desarrollo de fracturas sintomáticas vertebrales, densidad mineral ósea, longitud ósea	Salud Ósea: Desarrollo de fracturas sintomáticas vertebrales, densidad mineral ósea, longitud osea7 fx vertebrales ocurrieron en 6 pacientes no ambulatorios con más de 5 años de tratamiento con deflazacort. Scores de Densidad ósea permanecieron estables hasta antes de perder la deambulación. Salud ósea depende de progresión de la enfermedad, tratamiento con corticoides
Houde	2008	Cohorte	Pacientes con DMD en tratamiento con deflazacort	Administración de deflazacort en 37 pacientes, en promedio 66 meses	Pacientes con DMD tratados con deflazacort contra pacientes no tratados	8 años	Preservación de marcha, función cardiaca, desarrollo escoliosis, necesidad de cirugía de columna	Pacientes tratados dejaron de caminar a los 11.5 +/- 1.9 años en comparación con 9.6 +/- 1.4 de los no tratados	Desarrollo fracturas patológicas, aumento de peso, fracturas de extremidades fueron similares en el grupo de tratados (24%) y no tratados (26%); pero las fracturas de vertebras solo se presentaron en el grupo de los pacientes tratados (7/37); ambos grupos el exceso de peso se triplicó entre los 8 -12 años. Solo 15% de los tratados tuvieron un crecimiento esperado para la edad, comparados con todos en el grupo de no tratados
Bach	2010	Cohorte retrospec-tiva	134 pacientes con Dx DMD: 117 sin tratamiento y 17 con esteroides: de ellos **4** en días alternos y **1** en Deflazacort	Sin tratamiento, esteroide diario, esteroide días alternos, deflazacort 0,9 mg/kg/d	Los que reciben esteroide vs los que no lo reciben	Retrospectivo hasta 264 meses	Edad de llegar a uso de silla de ruedas, llegada a uso nocturno de VMNI y necesidad de uso continuo de VMNI	Aunque solo 4 pacientes estaban con regímenes alternos y solo 1 en Deflazacort, se incluyen en el RESULTADO FINAL (no hacen distinción entre regímenes de tratamiento)con efecto positivo para estos 3 desenlaces. *Llega a silla ruedas en los tratados a los 10,8+-1,3 vs 9,7 +-1,3 años (p=0,02)---**Ventilación nocturna en tratados a los 22,9 +-5 vs 19,2 +-3,7 años (p=0.05). ***Ventilación continua a los 28,9 +-7,3 vs 21,9 +-4,5 años (p=0,005)	Muerte por falla cardíaca en tratados 3/14 y 4/112 de no tratados. Fractura compresiva de columna 5/17 tratados vs 2/117 no tratados (No hacen distinción entre regímenes de tratamiento)
							Mortalidad	Igual edad de muerte pero los pacientes con tratamiento fueron muy pocos. Muerte por falla cardiaca en tratados 3/14 y 4/112 de no tratados. Fractura compresiva de columna 5/17 tratados vs 2/117 no tratados La escoliosis: En tratados 2/14 requirieron cirugía y 1/4 tuvo escoliosis severa vs no tratados: 41/112 requirieron cirugía y 6 /112 tuvieron escoliosis severa	

Matthews	2010	Cohorte prospectivo	351 niños con DMD: 179 con esteroides (incluyo también algunos pacientes de Becker)	Sin esteroides vs con esteroides cuya mediana de dosis fue : prednisona y prednisolona 0.729 mg/kg o deflazacort 0.831 mg/kg (no especifican cuantos con cada tratamiento)	Dosis y duración de tratamiento en diferentes periodos de tiempo	14 años: 1991 a 2005	Porcentaje de formulación	Concluye que el efecto de esteroides (sin especificar cuáles ni regímenes) está bien documentado (basado en Moxley 2005)	Con el uso de esteroides (no separa por regímenes ni por tipo) se observó aumento excesivo de peso =28 y alteraciones comportamentales =23 de 150
Mc Adam	2012	Cohorte (en el articulo unieron dos cohortes publicadas previamen-te)	77 con deflazacort y 76 controles	Deflazacort, también calcio y vitamina D, uso ortésis	Controles con y sin esteroides pero prednisona también calcio y vitamina D, uso ortésis	No claro inicio del seguimiento, evaluación a 12, 15 y 18 años	Caminar, muerte, escoliosis	A los 12 años seguía caminando 53% en una cohorte y 81% en la otra cohorte y en esta misma a los 18 años seguía caminado el 33%, en ambas era en el grupo con deflazacort. Pocas cirugías de escoliosis en grupo con deflazacort de cada cohorte. Entre los de deflazacort en una de las cohortes se midió a los 12 años, un promedio de angulación en escoliosis de 14+2,5° y entre quienes no usaron deflazacort fue de 42+24°. En una de las cohortes entre quienes estaban sin deflazacort 35% moría en la segunda década por complicación cardiorespiratoria, comparado con quienes recibían deflazacort que el 5% murió en la segunda década de la vida por falla ventricular izquierda. El aumento de peso fue similar entre los que tomaron deflazacort y los que no	No hubo diferencia en los que sí y los que no tomaron deflazacort en fractura hueso largo, pero en una sola de las cohortes hubo 7 individuos con fracturas vertebrales, ninguno en el grupo control. Fue más frecuente la catarata entre los que usaron deflazacort 49% en una cohorte y 55% en la otra

Ricotti	2013	Descriptivo, prospectivo	Iniciaron 396, solo datos360 niños entre 3 y 17 años con diagnóstico confirmado de Distrofia Muscular de Duchenne	Dosis diaria 136 72 cambiaron de grupo pero se adicionaron al de más tiempo, así 33 más en diarios y 37 en intermitente	154 con dosis de 10 días con medicamento y 10 días sin medicamento, definiendo tratamiento permanencia> 60%, 15 días alternantes 19 deflazacort	media de 4 años	Perdida de la ambulación, escala NSAA (NorthStar Ambulatory Assessment), en esta se incluye tiempo para ponerse de pie o tiempo de Gowers y test de correr 10 minutos	Hubo pérdida de datos que se manejó con métodos de imputación. Se calculó un HR para la perdida media de la ambulación 1,57 (Intervalo de confianza IC 95% 0,87 a 2,82), p=0.13, la medición de la ambulación se hizo con la escala NSAA, El análisis multinivel mostró una divergencia luego de 7 años de edad con un declinar más rápido de niños en el régimen intermitente; en el régimen diario el declinar fue más lento, con diferencia entre los dos regímenes de 1.58 unidades por año en la escala (IC 95% 1.04 a 2.11 p<0.001)) se conservó luego de ajustar por índice de masa corporal. Luego de ajustar por los diferentes regímenes, al comparar el inicio de los glucocorticoides antes de 5 años con inicio luego de 5 años de edad, se observó una diferencia de medias a favor de los niños que iniciaron de forma temprana el tratamiento (diferencia 3.04 IC95% 0.15 a 6.23; p=0.06). No hubo diferencia entre los regímenes de tratamiento respecto a desenlaces cardiacos o respiratorios. Es posible que los efectos no sean solo del tratamiento sino de los programas de fisioterapia y estrategias diferentes a las farmacológicas	Se consideraron como efectos adversos de forma objetiva peso, talla, presión arterial, densidad de la columna total y fracturas vertebrales, a los pacientes, familias y médicos se les pregunto por problemas del comportamiento por primer vez o como aumento de los previos, insomnio, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, aumento del apetito e historia de infección. Efectos graves a moderados más frecuentes en el tratamiento diario; reportaron características cushinoides, alteraciones gastrointestinales, alteraciones del comportamiento e hipertensión. Índice de masa corporal mayor en el régimen diario 1,99 (IC 95% 1,79 a 2,19), en el régimen intermitente 1,51 (IC95% 1,27 a 1,75); la restricción de la talla mayor en el diario media -1,77 (IC 95%-1,79 a -2,19) en el intermitente -0,70 (IC 95% -0,90 a -0,49). Con diferencias pero sin significado estadístico para los demás efectos adversos mayores en el grupo de toma diaria, excepto para la fractura de huesos largos, mayor en intermitente, pero sin significado estadístico. La densidad mineral ósea medida con equipo DEXA con puntajes Z menores a 2,5 se presentó en 5% de los del régimen intermitente y en 8% de los del régimen diario., fracturas vertebrales en 4% de los que tomaron el tratamiento intermitente y 8% del diario
Dam	2012	Observacio-nal retrospecti-vo	47 personas, 14 sin esteroides (por no tener ambulación al inicio o por objeción al inicio del tratamiento), 33 con esteroides. Entre 4 y 9 años.	10 días con esteroides y 10 días sin esteroides. 31 pacientes con 0,75mg/kg/día por 10 días y 10 días sin estos. Un paciente prednisona diaria y otro dejaba de usarla 20 días en lugar de 10 días. Excluyeron, o quienes tenían enfermedades que interferían con el crecimiento como el hipotiroidismo primario, fenotipo intermedio o uso de medicamentos como la risperidona	Esquema continuo de esteroides	157 meses (entre 27 a 146meses) para los que toman esteroides. 48 meses entre 12 y 156 para los que no toman	Talla y el peso de historia clínica. Índice de masa corporal, puntaje Z.	Sin encontrar diferencia entre usar y no usar esteroides para este desenlace. La edad mediana de pérdida de ambulación en el grupo prednisona fue de 11,1años (entre 8,7 y 11,8años), en los que no tomaban medicamento la mediana fue de 9,6 años (entre 9,0 a 11,3 años. La estatura en los pacientes con Distrofia muscular de Duchenne usaran o no esteroides fue menor que la estatura de la población sana, y muy similares entre ellos, la diferencia del incremento por año se le calculó un intervalo de confianza del 95% de -0.19 a 0.14 para los que no tomaron esteroides y de 0,03 a 0,23 para los que tomaron prednisona. Tampoco hubo diferencia significativa en el índice de masa corporal entre el grupo en tratamiento con esteroides y no, con un intervalo de confianza del 95% para el grupo sin esteroides entre -0,11 y 0.42, y para el grupo con prednisona 0,07 a 0,37. La diferencia entre grupo con y sin esteroides en el cambio promedio por año de seguimiento para talla fue de 0,15 (IC95% -0,04 a 0,34) y para índice de masa corporal 0,08 (IC95% -0,24 a 0,39). Comparando en todos los casos el inicio con el final del seguimiento; pero si hubo mayor índice de masa corporal entre los pacientes con distrofia comparado con lo datos de niños sin enfermedad	No claro uso de fármacos que eviten fracturas vertebrales que reducen talla. Ni estandarización de equipos. la estatura en los pacientes con Distrofia muscular de Duchenne usaran o no esteroides fue menor que la estatura de la población sana, y muy similares entre ellos, la diferencia del incremento por año se le calculó un intervalo de confianza del 95% de -0.19 a 0.14 para los que no tomaron esteroides y de 0,03 a 0,23 para los que tomaron prednisona. Tampoco hubo diferencia significativa en el índice de masa corporal entre el grupo en tratamiento con esteroides y no, con un intervalo de confianza del 95% para el grupo sin esteroides entre -0,11 y 0.42, y para el grupo con prednisona 0,07 a 0,37. La diferencia entre grupo con y sin esteroides en el cambio promedio por año de seguimiento para talla fue de 0,15 (IC95% -0,04 a 0,34) y para índice de masa corporal 0,08 (IC95% -0,24 a 0,39). Comparando en todos los casos el inicio con el final del seguimiento; pero si hubo mayor índice de masa corporal entre los pacientes con distrofia comparado con los datos de niños sin enfermedad

Schram	2013	Cohorte retrospec-tiva	Nacidos entre 01 enero de 1972 al 31 diciembre de 2006 con distrofia muscular de Duchenne, fueron diagnostica-dos por deleción del gen o por ausencia de distrofina en la biopsia, nacidos en Canadá, en tratamiento con antagonistas del sistema renina angiotensina aldosterona	Deflazacort 0,9mg/kg/día o prednisona desde 0,5 a 0,75mg/kg/día, con suplemento de calcio y vitamina D. Incluyo 86 pacientes, de 9,1 + 3,5 años de edad, la edad de inicio de los esteroides fue 8,6 + 3,5 años	No esteroides	Se siguieron por 11,3 + 4,1 años	Supervivencia, cardiomiopatía, fracción de acortamiento, dimensión ventricular izquierda.	11%(7/63) de los que recibieron esteroides murieron comparados con 43%(10/23) del grupo sin esteroides (p=0,0010). La supervivencia a 5,10 y 15 años fue de 100% 98% y 78,6% respectivamente para quienes recibían esteroides y de 100% 72,1% y 27,9% para los que no recibían esteroides, (log Rank p=0,0005). En el análisis multivariado ajustado con puntaje de propensión la mortalidad en el grupo de esteroides se presentó un HR 0,24 con intervalo de confianza 95% 0,07 a 0,91; p=0,0351. La reducción en la mortalidad fue especialmente por la muerte relacionada con falla cardíaca 0% en el grupo de esteroides y 22% en el grupo sin esteroides (p=0,001). El uso de esteroides se asoció al inicio de cardiomiopatía en un análisis multivariado con HR 0,38 intervalo de confianza 95% 0,16 a 0,9 (p=0,027). La reducción anual de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de -0,43% en el grupo con esteroides y de -1,09% en el grupo sin esteroides,(p=0,0101) y la reducción de la fracción de acortamiento de -0,32% en el grupo con esteroides y de -0,65% en el grupo sin ellos, (p=0,0025), siempre menor en el grupo con esteroides. El incremento de la dimensión ventricular izquierda al fin de diástole fue menor para el grupo con esteroides 0,47 comparado con 0,92 en el grupo sin esteroides (p=0,0105). No se presentaron arritmias que requirieran marcapaso en ningún grupo	En un estudio observacional del uso de esteroides la talla fue menor en el grupo de esteroides 149+ 14 cm comparado con 167+ 11 cm del grupo sin esteroides, el índice de masa corporal fue de 24+ 6 kg/m2 en el grupo sin esteroides y 19 +7 kg/m2 del grupo con esteroides, no se asoció con diferencia en peso

Henricson	2013	Observacional multicéntrico prospectivo	340 pacientes de 20 centros participantes en el estudio, entre 2 y 28 años, con cuadro típico neuromuscular de la distrofia muscular de Duchenne, historia familiar y diagnóstico molecularD	Esteroides en el pasado 48 pacientes, actualmente 210 pacientes	Nunca esteroides 82 pacientes	Puntajes escalas funcionales	3, 6, 9 y 12 meses a los 194 pacientes que caminaban y a los 6 y 12 meses a los que no caminaban.	En todos los grupos progresó la enfermedad, pero de forma diferente; en los grupos de mayor edad era menor la habilidad para actividades motoras, pero el grupo que conservaba mayor habilidad a cualquier edad era el usuario actual de esteroides. El grupo que usaba esteroides tenía mejor puntaje funcional que enfermos de la misma edad, en caminar independiente, subir escaleras, ponerse de pie desde supino. En el grupo de usuarios pasados de esteroides se asoció con un peor funcionamiento de los miembro inferiores, y peores puntajes en las escalas, pero no aclaran si ajustaron el análisis porque en algunos casos la causa para suspender los esteroides es perder independencia para la marcha, sin quedar claro que consideraran al momento del análisis el usar esteroides en el pasado como consecuencia de la progresión de la enfermedad o como causa de la progresión de la enfermedad. Empeorar un nivel en las escalas funcionales entre los usuarios de esteroides comparado con los que nunca habían recibido esteroides tiene un OR 0,34 (Intervalo de confianza 0,17 a 0,67; ´=0,00022); los mayores de 18 años tratados por largo tiempo con esteroides 37%mantuvo el patrón mano boca independiente, comparada con 0% de los que nunca habían usado esteroides. Se realizaron pruebas como el tiempo para ponerse de pie desde supino, subir 4 escalas y correr o caminar 10 metros; además se usó la escala propuesta por Brooke y Vignos excepto en el 20% de los participantes menores de 6 años de edad. Todos los puntajes se conjugaron en una escala compuesta de 0 a 5, siendo 0 capaz de completar todas las pruebas hasta 5 incapaz de llevar la mano a la boca y el peor puntaje de la escala de Brooke. El uso de esteroides en pacientes menores de 10 años mostro una reducción en la prueba muscular manual de 0,4+0,39 unidades/año comparado con el grupo sin esteroides una reducción -0,4+ 0,39 unidades/año, considerando los cambios por el crecimiento y el estado funcional. El porcentaje del valor predicho de la capacidad vital forzada por edad en los grupos 10 a 12 años y 13 a 15 años y mayores fue más alto en el grupo de usuarios de esteroides (p entre 0,0001 a 0,039	Para los autores no hay diferencias substanciales entre usuarios de esteroides y los que nunca han usado, y en los mayores de 13 años hay un aumento de fracturas en todos los grupos.las fracturas se presentaron en el grupo de 4 a 6 años en 2de26 de los pacientes que nunca habían recibido esteroides 3 de 27 de los usuarios actuales de esteroides; en el grupo de 7 a 9 años en 8 de 68 usuarios de esteroides, 1 de 2 de los usuarios de esteroides en el pasado; en el grupo de 10 a 12 años en 1 de 6 de los que nunca usaron esteroides, 7 de 47 de los usuarios de esteroides y 4 de 9 de los de los usuarios de esteroides en el pasado; entre los 13 y 15 años en 2 de 9 de los que nunca habían usado esteroides, 10 de 30 de los usuarios de esteroides, 5 de 12 de los que usaron esteroides en el pasado; entre los 16 y 18 años 3 de 4 de los que nunca habían usado esteroides, 8 de 15 de los usuarios de esteroides y 5 de 10 de los usuarios de esteroides en el pasado; y en los mayores de 18 años en 3 de 16 de los que nunca habían usado esteroides, 8 de 19 de los usuarios de esteroides y 7 de 15 de los que los usaron en el pasado
Angelini	1994	Ensayo clínico con asignación aleatoria	28 pacientes con DMD	deflazacort 2mg/kg día alterno	Placebo	Tiempo de pérdida de marcha	2 años en el estudio, pero segmento prolongado	Tiempo de pérdida de marcha luego de iniciar el ensayo fue para deflazacort 33,2 +/- 9 meses y placebo 20,5 +/- 11 meses p<0,05	Moderada ganancia de peso y leves cambios de comportamiento como efectos adversos pero no obligaron a suspender el tratamiento

Rose	2010	Revisión sistemática	Cuatro estudios 149 personas	Prednisona 0,75mg/kg/día y 1,5mg/kg/día	Placebo	6 meses	Pruebas funcionales y rango de movilidad articular	No diferencia a favor del grupo de predinisona0,75mg/kg/día comparado con el placebo en tiempo para caminar 9 metros con una diferencia de medias de -2,87 (IC95% -9,32 a 3,58), con la dosis de 1,5 mg/kg/día de prednisona la diferencia de medias fue de -2,64 (IC95% -11,98 a 6,7), entre las dos dosis de prednisona tampoco hubo diferencia de medias con significado estadístico, fue -0,23 (IC95% -6,47 a 6,01).En el tiempo para subir cuatro escalas diferencia de medias entre prednisona 0,75mg comparado con placebo -3,68 (IC95% -9,73 a 2,37), y para prednisona 1,5mg comparada con placebo -3,05(IC95% -8,73 a 2,63), comparando las dos dosis de prednisona -0,63 (IC95%-6,14 a 4,88). Pero si hubo diferencia significativa a favor del grupo con prednisona 0,75mg/kg/día en el tiempo para ponerse de pie desde supino con una diferencia de medias de -2,03 (IC 95% -4,08 a 0,02), el grupo con prednisona 1,5mg/kg/día comparado con placebo la diferencia de medias fue -2,74 (IC95% -4,8 a -0,68) comparando las dos dosis de prednisona 0,72 (IC95% -0,66 a 2,1). Para la prueba funcional de miembros inferiores escala de Brooke con una diferencia de medias comparando prednisona 0,75mg/kg/día con placebo fue de -2,38 (IC95% -3,73 a -1,03), el grupo de prednisona 1,5mg/kg comparado con placebo la diferencia de medias fue de 2,4 (IC95% 0,89 a 3,91); comparando las dosis de prednisona -0,02 (IC95% -1,47 a 1,43)	Ganancia de peso, cambio de comportamiento, aumento de vello corporal y apariencia cushinoide entre otros, en el grupo con prednisona 0,75mg/kg/día se presentaron 82 eventos adversos, en el grupo con prednisona 1,5mg/kg/día 97 eventos adversos, y en el grupo placebo 60 eventos adversos
King	2007	Observacio-nal	143 niños con DMD, confirmado genetica-men-te	Usuario esteroides, 75 de ellos al menos un año,	No usuario esteroides, 68 niños, se incluyeron los de dosis submáxima	Duración media 8,04 años	Fracturas y escoliosis, no principal la marcha	Los que recibieron el tratamiento caminaron independiente 3,3 años más que el grupo no tratado p < 0.0001. Los tratados 31% escoliosis comparado con 91% e los no tratados p<0,0001, promedio en curva en tratados 11,6° comparado con 33,2° no tratados	Las compresiones vertebrales se observaron en 32% de los usuarios de esteroides, no se observaron en los no usuarios de esteroides. p=0,0012. Fractura hueso largo 2,6 veces mayor en usuarios esteroides. Los autores concluyen que el tratamiento con esteroides aumenta las fracturas vertebrales y de hueso largo comparado con los no usuarios de esteroides
Mendell	1989	Ensayo clínico con asignación aleatoria	103 niños con DMD entre 5 y 15 años	33 niños con 0,75mg/kg/día prednisona, y 34 niños con 1,5mg/kg/día de prednisona	36 niños con placebo	6 meses	Rango de movilidad dorsiflexión del tobillo medida con goniómetro, hombros codos, rodillas	Hubo cuatro pacientes que no pudieron ejecutar las pruebas para determinar el desenlace y no es claro como manejaron estos datos perdidos. No diferencia en la dorsiflexión del tobillo entre niños con dosis diaria de prednisona 0,75mg/kg/día y placebo, la diferencia de medias de -0,05 (intervalo de confianza del 95% -0,63 a 0,53), para la comparación prednisona 1,5mg/kg/día con placebo la diferencia de medias fue de -0,08 (IC95% -0,63 a 0,47), entre las dos dosis de prednisona tampoco hubo diferencia de medias con significado estadístico, fue 0,02 (IC95% -0,50 a 0,54	

Manzur	2008	Revisión sistemática	Los ensayos incluidos en total suman 266 participantes , 249 comparación y 17 cruzado	Esteroides, diferentes regímenes, 134 prednisona, 17 deflazacort, 10 prednisolona. Dos de los estudios incluidos tenían como cointervención carbonato de calcio, uno de los estudios incluidos tenía antiácidos, y recomendaciones de dieta para evitar ganancia de peso en tres de los estudios incluidos	No esteroides, solo en un estudio deflazacort, eran 88 sujetos	6 meses a 2 años	Solo uno de 28 personas tenía como desenlace prolongación de la capacidad para caminar. Los demás estudios el desenlace era la fuerza muscular	prolongación del tiempo de marcha se obtuvo del estudio que evaluó el deflazacort 2mg/kg en días alternos por 2 años, la prolongación de la marcha fue de 13 meses, la obtuvieron de restar el tiempo luego del tratamiento que llegaron a silla de ruedas en el grupo de deflazacort 33,2+9 meses y en el de placebo 20,5 +11 meses, considerando esos 13 meses como la media de prolongación de la marcha, pero no se consideraron los pacientes que no llegaron a silla de ruedas en este cálculo y los autores de la revisión no pudieron construir una curva de supervivencia para evaluar esta prolongación de la marcha. El puntaje promedio de fuerza muscular al comparar el grupo de prednisona 0,75mg/kg/día con el de placebo, luego de 6 meses, la diferencia de medias fue de 0,5 (IC95% 0,35 a 0,66),el método de obtener la diferencia de medias fue según el peso del estudio por el tamaño del grupo de tratamiento. Para la dosis de 1,5mg/kg/día la diferencia media del puntaje promedio de fuerza muscular fue de 0,45 (IC95% 0,23 a 0,67). Los datos de tres estudios permitieron metanálisis. tiempo para caminar nueve metros la diferencia fue a favor de la prednisona 0,75mg/kg/día de -2,64segundos (IC 95% -3,7 a -1,58); el tiempo para subir cuatro escaleras la diferencia fue a favor de la prednisona -3,69segundos(IC95% -4,71 a -2,67); el grado de función de las piernas siendo 10 confinado a cama y 1 caminar independiente, fue menor en el de prednisona que placebo, la diferencia de medias fue de 0,41 (IC95% 0,11 a 0,70). Evaluaron un estudio con dosis de 1,5mg/kg/día, la diferencia media fue de 0,49 (IC95% 0,05 a 0,93). La función pulmonar mejoró en el grupo de prednisona 0,75mg/kg/día luego de 6 meses de tratamiento mejoró la media de la capacidad vital forzada 0,17 litros más que el grupo placebo (IC 95% 0,1 a 0,24); en uno solo de los estudios que usó dosis de 1,5mg/kg/día la mejoría de la capacidad vital forzada 0,14 (IC95% 0,05 a 0,23). para el tiempo en subir cuatro escaleras fue de -1,93seg (IC95% -3,56 a -0,3)., No comparaciones directas para definir dosis los beneficios mejoran al aumentar de dosis los primeros 10 días del mes a dosis diaria de 0,75mg/kg/día, pero había muy poca evidencia de mejoría en la respuesta con una dosis mayor a esta	Se reportaron fracturas, una patológica de tibia en el estudio de deflazacort pero sin aclarar densidad ósea o circunstancias; en otros estudios reportaron fracturas pero no claramente si eran patológicas, ni circunstancias, ni uso previo de esteroides que sugirieran efecto de esteroides. En total en los otros estudios incluidos en la revisión de Cochrane en el grupo placebo dos pacientes sufrieron fracturas traumáticas uno de fémur y otro en el brazo. La ganancia de peso como efecto adverso, en dos estudios con igual forma de medirlo luego de 6 meses de tratamiento con prednisona 0,75mg/kg/día la diferencia de la media fue de 9,27% del peso inicial ganado al final (IC95% 6,87% a 11,68%), pero en uno de esos estudios al final de dos años la diferencia de medias fue de 1,09% (IC 95% -13,92 a 16,1), al analizar otro de los estudios el aumento de peso no tenía significado estadístico. Se reportó hipokalemia leve en tres de once pacientes del grupo deflazacort, pero se corrigió fácilmente. Con el uso de deflazacort dos años no se reportaron síntomas gastrointestinales, pero hubo uso concomitante de antiácido. En otro de los estudios incluidos no hubo diferencia en los efectos gastrointestinales con el grupo placebo pero en uno solo de los estudios incluidos se reportó un incremento del apetito con significado estadístico en el grupo de prednisona 0,75mg/kg/día, pero no fue significativa para otras dosis de prednisona. No se reportaron cataratas en los estudios incluidos en la revisión, pero no fue preciso como las definieron. No se reportó si las dos muertes en los estudios incluidos en la revisión pertenecían al grupo de prednisona o placebo. No hubo claridad en la forma de revisar la exposición a varicela o infecciones, solo en dos estudios, lo único reportado fue una muerte por neumonía pero sin claridad si el paciente estaba en el grupo de prednisona o placebo. Se reportaron cambios en el comportamiento como labilidad emocional, hiperactividad, el análisis de tres de los estudios incluidos en la revisión mostraron cambios con la prednisona 0,75mg/kg/día comparada con placebo a 6 meses RR 1,38 (IC95% 1,04 a 1,83), para otras dosis de prednisona el cambio no tenía significado estadístico, y no se pudo calcular para las dosis intermitentes de prednisona ni para deflazacort. Sin embargo comentan que estas alteraciones comportamentales llevaron a cambiar la hora del esteroide de la mañana a la tarde.

									La apariencia cushinoide no se pudo calcular adecuadamente el riesgo para el grupo de dosis intermitente de prednisona ni para el grupo de deflazacort por falta de datos; para los dos estudios con datos para prednisona 0,75mg comparada con placebo por seis meses el RR fue de 2,46 (IC95% 1,58 a 3,84), no fue significativo para la dosis de 0,3mg/kg/día, si para la dosis de 1,5 mg/kg/día. El riesgo de un excesivo crecimiento de cabello y de acné con tratamiento no se pudo calcular adecuadamente para el grupo de dosis intermitente de prednisona, ni para el grupo de deflazacort por falta de datos. Sobre el riesgo de excesivo crecimiento de cabello en dos de los estudios que pudieron analizarse con 0,75mg/kg/día de prednisona por 6 meses el RR es de 2,66 (IC 95% 1,5 a 4,72), para la dosis de 0,3mg/kg/día no fue significativa, si para la dosis de 1,5 mg/kg/día. Sobre el riesgo de acné al analizar dos de los estudios incluidos con dosis de 0,75mg/kg/día por 6 meses el RR es 1,8 (IC95% 0,97 a 3,36) con las otras dosis de prednisona no fue significativo.
Straathof	2009	Observación retrospecti-vo	35 personas con diagnóstico por DNA	Que recibieron prednisona 0,75mg/kg/día de forma intermitente 10 días con este tratamiento intercalados con 10 días sin uso de medicamento, al perder la ambulación al dosis se disminuía a 0,3 – 0,5mg/kg	Controles históricos con esteroides continuos	Entre 3 y 123 meses con mediana de 27	Peso, fracturas	Inicio del medicamento en este grupo de pacientes fue en la fase en que los pacientes conservaban la ambulación entre los 3,5 y los 9,7 años (mediana de 6,5 años), la mediana de la duración del tratamiento fue 27 meses (entre 3 y 123 meses). La mediana de edad de pérdida de la ambulación fue de 10,8 años (media 10,9 años, Intervalo de confianza del 95% 10,0 a 11,8 años)). 26% presentaron una ganancia de peso, usando como medida 2 desviaciones estándar por encima del percentil 98 de niños alemanes.	26% presentaron una ganancia de peso, usando como medida 2 desviaciones estándar por encima del percentil 98 de niños alemanes. 21% fracturas óseas, se monitorizaron, y por ellas 4 perdieron la capacidad de caminar. Suspendieron el tratamiento por obesidad 2 niños, por hiperactividad 2 niños y uno por fractura. Tres niños presentaron elevación de la presión arterial encima de su rango según edad y talla, dos de estos niños tomaron la prednisolona 5 y 7,5 años antes de este efecto, con disminución de la fracción de eyección en la ecocardiografía, y un tercer niño la hipertensión ocurrió tres años luego de haber dejado la prednisona. Ninguno de los pacientes presentó insuficiencia adrenal y todos se les realizaban una medición semestral de cortisol durante el seguimiento

16. Tratamiento con esteroides en pacientes con Duchenne asintomáticos

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con esteroides en pacientes sin debilidad comparado con el inicio de esteroides en pacientes con debilidad, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a uno y cinco años?

Anexo 9. Características de los estudios

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad
Straathof	2009	Observacional retrospectivo	35 pacientes con DMD que habían iniciado esteroides entre los 3,5 años, hasta los 9,7 años cuando aún conservaban la ambulación, no claro si síntomas al momento de inicio del tratamiento. Que llevaran 6 meses a 2 años de iniciación del tratamiento	Prednisona 0,75mg/kg/día	Prednisona 10días si y 10 días no	Media de tratamiento 27 meses.	Media de edad de pérdida de la ambulación	La perdida de la marcha ocurrió 10,8 años (media 10,9 años, IC95% 10 a 11,8 años)	Exceso de peso, la ganancia fue menor a 1 desviación estándar de lo esperado para la edad en 18 pacientes. En 8 niños con fracturas y de estos 4 perdieron la marcha por la fractura. En dos pacientes se suspendió el tratamiento por obesidad, en dos por hiperactividad y en uno por fractura. Hubo hipertensión arterial en dos niños uno a los 10 años pero tomaba esteroides desde los 5 años, otro a los 13 años pero tomaba esteroides desde los 7,5 años. Ninguno presentó insuficiencia adrenal
Ricotti	2013	Cohorte	360 pacientes de 3 a 15 años, con DMD confirmada	Prednisona intermitentes 10 días on/10 días off	Prednisona diaria	4 años	Media de edad de pérdida de la ambulación	Iniciar el tratamiento antes de los 5 años una diferencia de medias de edad de pérdida de la ambulación fue a favor de los niños que iniciaron de forma temprana el tratamiento diferencia 3.04 (IC95% 0.15 a 6.23; p=0.06) años, Inicio del tratamiento con esteroides antes de los 5 años, no claro si síntomas en el momento del inicio. La perdida de la ambulación fue de 12 años en el intermitente y de 14,5 años en el diario. HR para el tratamiento intermitente 1,57 (IC95% 0,87 a 2,82). Comparando con la escala *North Star Ambulatory Assessment* con declinar las rápido luego de los 7 años en niños con régimen intermitente	Efectos adversos más frecuentes en el diario. Características cushinoides, eventos comportamentales, hipertensión. Aumento del índice de masa corporal, restricción en la talla, mayores en el grupo diario
Houde	2008	Cohorte	79 niños con DMD, 37 de ellos tratados con deflazacort	Inicio de esteroides cuando manifestaron alteración funcional como dificultad para l marcha, esfuerzo para incorporarse desde el piso, dificultad para subir o bajar escalas o aumento de caídas. Uso deflazacort	No uso esteroides	Media de tratamiento 66meses. En 8 años se recolectaron los pacientes	Edad de pérdida de la marcha independiente, función cardíaca, escoliosis, necesidad de cirugía columna.	Los niños que tomaban deflazacort perdieron la marcha independiente a los 11,5±1,9 años, comparados con los que no tomaban esteroides que la perdieron a los 9,6 ± 1,4 años. La cardiomiopatía dilatada se presento en 32% de los tratados y 58% de los no tratados con esteroides. La escoliosis fue menos grave en los tratados 14+2,5 grados comparado con los no tratados 46+24 grados, ninguno de quienes tomaban deflazacort necesitó cirugía de columna	Fracturas similares en los usuarios de deflazacort y quienes no en extremidades, pero las vertebrales solo en los usuarios de esteroides. Exceso de peso similar en ambos grupos. Respecto al crecimiento todos los no usuarios crecieron normalmente >4cmaño, solo 15% de los usuarios de deflazacort

Escolar	2011	Ensayo clínico con asignación aleatoria	64 niños con DMD entre 4 y 10 años. Se iniciaban esteroides en pacientes que conservaban la capacidad de caminar con evidencia clínica de debilidad o deterioro funcional por una reducción del 15% respecto al primer puntaje en la prueba muscular cuantitativa unilateral en el bíceps	Prednisona 10mg/kg/semana	Prednisona 0,75mg/kg/día	12 meses	Pruebas de fuerza muscular isométrica máxima voluntaria, cuantitativas en miembros superiores e inferiores; especialmente flexores e codos	Todos los pacientes recibían vitamina D, calcio, ranitidina y carbonato de calcio. Con dietas altas en proteínas, bajas en carbohidratos y grasa. No hubo diferencia en los desenlaces señalados, ni en las pruebas de caminar 10 metros, subir 4 escaleras	Talla, peso, densidad ósea medida con equipo DEXA puntaje Z, formación de cataratas, presión sanguínea, lista de chequeo de comportamiento. No hubo diferencia entre los tratamientos
Merlini	2012	Cohorte	Niños entre 2 y 4 años, la asignación al grupo fue decisión de los padres en 1996, todos con incapacidad correr libremente y con dificultad para subir escalas, evidente clínicamente en 3 pacientes	Prednisona, primeras dos semanas 0,75mg/kg día, y luego 1,25mg/kg día por medio, máximo 50mg. Por 3 años, luego deflazacort inicialmente 1,5mg/kg día por medio máximo 60mg, progresivamente a dosis 0,7a1mg/kg día por medio. Luego de los 12 a 14 años si debilidad o fatiga, deflazacort 1-3meseso, 9mg/kg día máximo 60mg, con suplemento de calcio y vitamina d3 400unidades. Dieta baja en sodio y azúcar	Placebo	Desde 1996-97 hasta 2011, inicialmente medición a los 55meses, 14 años	Prolongación de la habilidad de ponerse de pie desde el suelo. Subir 6 escalas, correr o caminar10 Metros tan rápido como sea osible. , luego de los 5 años con dinamómetro la fuerza muscular, capacidad vital forzada y el valor del % predicho. Prueba de las 6 minutos en la revisión de los 14 años	De los 8 que iniciaron 3 en grupo control y 5 en tratamiento se perdieron 3 del control y 1 del tratamiento. Los 4 que se perdieron se pudo recolectar que del grupo control uno dejo de caminar a laos 8, 9,5 años no se ponía de pie y otro a los 10 años que dejo de caminar. Uno del grupo tratamiento dejo de caminar a los 10 años. Los 4 del tratamiento a los 16 a 18 años eran capaces de continuar caminando, la prueba de los 6 minutos recorrían una distancia media de 3,93mts, y 3 seguían subiendo escalas, dos no podían levantarse del piso. En los 4 la capacidad vital forzada normal en 2 y moderadamente reducida en 2. Fracción de eyección leve disminución 50% en un paciente y en los otros tres 57-60% de fracción de eyección	Los pacientes tenían disminución de la velocidad de crecimiento pero en la última medición, tenían casi la talla final. Solo uno peso normal todo tiempo, 2 sobrepeso hasta los 13 a 15 años de vida, uno obesidad hasta esa medición. Densidad mineral ósea, no varió mucho, no logro nivel normal relacionado con edad, pero marcadores oseados en rango normal, solo uno fractura por caída. Toda pubertad retardada. No se detectaron cataratas. No reportaron los otros efectos Fatigabilidad, apetito, alteración gastrointestinal, cambio comportamiento, presión arterial, grasa total

17. Tratamiento con esteroides intermitente vs continúo

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con deflazacort o con prednisona intermitente comparado con el tratamiento con prednisona continua, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de escoliosis, la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de cataratas o de fracturas patológicas de cadera o fracturas no vertebrales, a un año?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad
Escolar	2011 publicación 2003 a 2007 recolección	Ensayo clínico doble ciego, internacional cooperativo, no Latinoamérica bloques permutados calculando igual número de niños entre 4 y 6 años y de 7 a 10 años en cada grupo,	64 niños, entre 4 y 10 años, que caminaban, y no habían recibido esteroides con diagnóstico confirmado. Excluyeron mujeres portadoras, o a quienes usaron hasta 3 meses antes del inicio del estudio carnitina, creatina, glutamina, con enzima Q10 o cualquier suplemente herbal, presencia de enfermedades como cardiomiopatía, no exposición a varicela o inmunización	Prednisona 10mg/kg/semana, dividido en dos días, el sábado y domingo, los demás días placebo Ambos grupos recibían concomitantente vitamina D, calcio, ranitidina y carbonato de Calcio se les instruyo para seguir dietas ricas en proteínas y bajas en carbohidratos y grasa	Prednisona 0,75mg/kg/día, con placebo sábado y domingo Ambos grupos recibían concomitantente vitamina D, calcio, ranitidina y carbonato de Calcio se les instruyo para seguir dietas ricas en proteínas y bajas en carbohidratos y grasa	12 meses	Test muscular cuantitativo brazos y piernas. Desenlace secundario en flexores de codo, test manual muscular, puntajes como la escala del consejo de investigación médica modificada, la prueba del tiempo en correo o caminar 10 metros, tiempo subir 4 escaleras y tiempo en ponerse de pie desde supino, la escala de Brooke y Vigno y las pruebas de función pulmonar comparando el predicho con la capacidad vital forzada, el porcentaje predicho del volumen espiratorio forzado en un segundo, ventilación voluntaria máxima y presión inspiratoria máxima, las pruebas pulmonares solo para los mayores a 6 años	No hubo diferencias en los de eficacia ni seguridad. El análisis fue estratificado por edad y por tipo de tratamiento, la mediana de edad fue 7,2 años, 23% se consideraron de otras razas, los demás eran caucásicos, africoamericanos, asiáticos. Hubo equivalente en todos los desenlaces menos en las pruebas pulmonares, test manual muscular,y puntajes como la escala del consejo de investigación médica modificada. No hubo diferencia en los desenlaces de seguridad. Se tenía claro reducir la dosis si había problemas con el peso o con efectos secundarios muy intensos, esto ocurrió en 4 pacientes del grupo diario en 3 por aumento del índice de masas corporal y uno problemas del comportamiento, y del grupo semanal en dos por aumento del índice de masa corporal y Cushing. Observaron diferencias numéricas pero no significativas para el aumento del índice de masa corporal en el grupo de dosis diaria. Si se encontró diferencia en la comparación de puntajes Z densidad ósea entre el basal y el de 12 meses (cambio puntajes Z -0,3 dosis diaria, + 0,26 dosis semanal, p=0,001), favoreciendo al grupo de dosis semanal. Hubo efectos adversos en ambos grupos de progresión de debilidad 5 de 6 en la semanal y 4 de 6 en la diaria, pero no se consideraron asociados con el medicamento, reportaron fiebre, apendicitis en el grupo diario y semanal respectivamente. Descontinuaron el tratamiento el paciente de la apendicitis del grupo diario y uno del semanal por vomito. En el análisis considerando o no los pacientes que se les redujo la dosis no reportan haber encontrado diferencias	Cambio en el índice de masa corporal. Peso y talla, densidad ósea, formación de cataratas, presión arterial, comportamiento. La densidad ósea con el puntaje Z de la columna lumbar medido por DEXA (Absorptimetría de rayos x de energía dual) Y el comportamiento, por la lista de chequeo del comportamiento de niños (CBCL)

Craig	2003	Revisión sistemática	Niños entre 2 -18 años con Distrofia Muscular de Duchenne	Administración de Deflazacort	3 grupos: Deflazacort-placebo; Deflazacort-prednisolona; Deflazacort-prednisolona-placebo	12 a 3 meses, incluyeron uno de 24 meses pero gran pérdida luego de 12 meses.	Medida directa de fuerza, medidas funcionales y perdida de la locomoción	Debido a heterogeneidad en resultados e inadecuados informes estadísticos no se pudo adoptar para metan análisis cinco ensayos clínicos con asignación aleatoria que incluían 291 niños, 196 de ellos de un solo estudio, dos de ellos compararon deflazacort con placebo, dos compararon deflazacort y prednisona y uno con ambas comparaciones, pero solo pudieron encontrar tres estudios completos publicados ensayos ciegos sin claridad en la asignación, pero sin hacer cálculos iniciales del tamaño de muestra, con puntajes inferiores a tres en escala de Jadad. Cuatro de los estudios son del mismo grupo de investigación, con igual financiación. Los estudios que compararon deflazacort y prednisona, uno de ellos de 12 meses reportó mejoría en los puntajes de fuerza muscular, MRC (Medical Research Council para cuatro músculos dos en miembro superiores y dos en inferiores, con un máximo puntaje de 20) +1 para deflazacort y +0,5 para prednisona; otro de los estudios de tres meses de duración en el promedio de puntaje muscular (promedio de fuerza de 34 músculos analizados en una escala de 10 puntos) de + 0,18(+/- 0,4) para deflazacort dosis baja y +0,26 (+/- 0,5) para deflazacort dosis alta y +0,27 (+/-0,5) para prednisona, pero no reportan en la revisión medidas de la precisión de estos resultados; otro de los estudios reporto beneficios con ambos esteroides pero no lo cuantificó. No encontraron análisis que controlaran las diferencias por edad o gravedad de la enfermedad y no solo por el tratamiento	Efectos secundarios como ganancia de peso Efectos adversos documentados fueron ganancia de peso, osteoporosis, hirsutismo, apariencia cushinoide, aumento del apetito, cambios del comportamiento y formación de cataratas. No se encontraron valores estadísticos, solo porcentajes de menor ganancia de peso con deflazacort comparado con prednisona
Biggar	2004	Cohortes	Pacientes con DMD en 2 poblaciones de Canadá entre 8-15años, quienes hayan sido tratados con deflazacort como mínimo 4 años		37 niños tratados con deflazacort 0,6 mg/k los primeros 20 días del mes y los niños con osteoporosis reciben vitamina D y calcio (protocolo de Naples), contra 32 tratados con deflazacort 0,9mg todos los días del mes, más vitamina D y calcio (protocolo Toronto)		Permanencia de deambulación	Con el protocolo intermitente , 97% conservaba deambulación a los 9 años (control 22%) y 35% a los 12 años (0 en el control); y 25% a los 15 años (O en el control) comparado con protocolo diario, 100% mantuvieron deambulación a los 9 años (48% del control), 83% a los 12 años (0 en el control) y 77% a los 15 años (0 en el control)	Formación de cataratas, presencia de fracturas Ninguno de los niños del protocolo intermitente tuvieron cataratas contra el 30% de cataratas asintomáticas en pacientes con protocolo diario. En el grupo con tratamiento interdiario ocurrieron fracturas en 19% en el grupo de deflazacort comparado con 16% en el control, en el protocolo diario en el grupo de deflazacort 16% comparado con 20% del grupo control. Los mayores de 13 años del protocolo intermitente 30% desarrollo escoliosis y 16% del protocolo diario, comparado con 90% de los controles

Mazzone	2013	Cohorte prospectivo	113 Pacientes con DMD que caminan	Sin esteroides= **6 pacientes.** Tratamiento intermitente: días alternos o 10 días con y 10 sin prednisona 0,75 mg/kg/d o Deflazacort 0,9 g/kg/d =**40 pacientes.** Tratamiento diario prednisona 0,75 mg o Deflazacort 0,9 mg/k/día= **67 pacientes**	En ítem deambulacion compara régimen diario vs alternante, en los demás no	24 meses	The 6 minute walk test (6MWT), North Star Ambulatory Assessment (NSAA): AVD, Tiempo para caminar 10 mt y para S. de Gowers	Efecto positivo en la prueba 6MWT (fueron 287 m en 24 meses con heterogeniedad sustancial DS 123,1) . No hubo diferencias entre diferentes regímenes de esteroides (diarios vs alternante)a 24 meses No se encontraron diferencias en estos puntos de corte entre los grupos de esteroides diarios, intermitentes o no esteroides, pero podría relacionarse con las diferencias de edad de los integrantes de los diferentes grupos Efecto positivo Con NSSA (una media de cambio de aprox 25 puntos en 24meses y DS 5,19) no precisa respuesta por tipo de régimen de esteroides suministrado	
Bonifati	2000	Ensayo clínico con asignación aleatoria	Niños entre 5,2-14,6 años con Distrofia Muscular de Duchenne un tercer grupo control natural no tratado, pero no asignado aleatoriamente	Prednisona 0,75mg/kg/día	Deflazacort 0,9mg/kg/día	1 año	Capacidad marcha (caminar, subir escalas, Gowers y ponerse de pie desde silla) y ganancia de peso. Preguntar por otros síntomas	Igualmente efectivo prednisolona y deflazacort	Ganancia de peso mayor en prednisolona, 2,17kg deflazacort y 5,08kg prednisona, es decir 9% de aumento de peso del basal en el grupo con deflazacort y 21,3% del grupo prednisona (p<0,005). Dos pacientes cataratas comparado con prednisona. Igual en cambio comportamiento, apetito, apariencia cushinoide, hirsutismo y síntomas gástricos
Mc Adam	2012	Cohorte (en el articulo unieron dos cohortes publicadas previamente)	77 con deflazacort y 76 controles	Deflazacort, también calcio y vitamina D, uso ortésis	Controles con y sin esteroides pero prednisona también calcio y vitamina D, uso ortésis	No claro inicio del seguimiento, evaluación a 12, 15 y 18 años	Caminar, muerte, escoliosis	A los 12 años seguía caminando 53% en una cohorte y 81% en la otra cohorte y en esta misma a los 18 años seguía caminado el 33%, en ambas era en el grupo con deflazacort. Pocas cirugías de escoliosis en grupo con deflazacort de cada cohorte. Entre los de deflazacort en una de las cohortes se midió a los 12 años, un promedio de angulación en escoliosis de 14+2,5° y entre quienes no usaron deflazacort fue de 42+24°. En una de las cohortes entre quienes estaban sin deflazacort 35% moría en la segunda década por complicación cardiorespiratoria, comparado con quienes recibían deflazacort que el 5% murió en la segunda década de la vida por falla ventricular izquierda.. El aumento de peso fue similar entre los que tomaron deflazacort y los que no	No hubo diferencia en los que sí y los que no tomaron deflazacort en fractura hueso largo, pero en una sola de las cohortes hubo 7 individuos con fracturas vertebrales, ninguno en el grupo control.. Fue más frecuente la catarata entre los que usaron deflazacort 49% en una cohorte y 55% en la otra

Ricotti	2013	Descriptivo, prospectivo	Iniciaron 396, solo datos360 niños entre 3 y 17 años con diagnóstico confirmado de Distrofia Muscular de Duchenne	Dosis diaria 136 . 72 cambiaron de grupo pero se adicionaron al de más tiempo, así 33 más en diarios y 37 en intermitente	154 con dosis de 10 días con medicamento y 10 días sin medicamento, definiendo tratamiento permanencia> 60%, 15 días alternantes 19 deflazacort	Media de 4 años	Perdida de la ambulación, escala NSAA (North Star Ambulatory Assessment), en esta se incluye tiempo para ponerse de pie o tiempo de Gowers y test de correr 10 minutos	Hubo pérdida de datos que se manejó con métodos de imputación. Se calculó un HR para la perdida media de la ambulación 1,57 (Intervalo de confianza IC 95% 0,87 a 2,82), p=0.13, la medición de la ambulación se hizo con la escala NSAA, El análisis multinivel mostró una divergencia luego de 7 años de edad con un declinar más rápido de niños en el régimen intermitente; en el régimen diario el declinar fue más lento, con diferencia entre los dos regímenes de 1.58 unidades por año en la escala (IC 95% 1.04 a 2.11 p<0.001)) se conservó luego de ajustar por índice de masa corporal. Luego de ajustar por los diferentes regímenes, al comparar el inicio de los glucocorticoides antes de 5 años con inicio luego de 5 años de edad, se observó una diferencia de medias a favor de los niños que iniciaron de forma temprana el tratamiento (diferencia 3.04 IC95% 0.15 a 6.23; p=0.06). No hubo diferencia entre los regímenes de tratamiento respecto a desenlaces cardiacos o respiratorios Es posible que los efectos no sean solo del tratamiento sino de los programas de fisioterapia y estrategias diferentes a las farmacológicas	Se consideraron como efectos adversos de forma objetiva peso, talla, presión arterial, densidad de la columna total y fracturas vertebrales, a los pacientes, familias y médicos se les pregunto por problemas del comportamiento por primer vez o como aumento de los previos, insomnio, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, aumento del apetito e historia de infección. Efectos graves a moderados más frecuentes en el tratamiento diario; reportaron características Cushingoides, alteraciones gastrointestinales, alteraciones del comportamiento e hipertensión. Índice de masa corporal mayor en el régimen diario 1,99 (IC 95% 1,79 a 2,19), en el régimen intermitente 1,51 (IC95% 1,27 a 1,75); la restricción de la talla mayor en el diario media -1,77 (IC 95%-1,79 a -2,19) en el intermitente -0,70 (IC 95% -0,90 a -0,49). Con diferencias pero sin significado estadístico para los demás efectos adversos mayores en el grupo de toma diaria, excepto para la fractura de huesos largos, mayor en intermitente, pero sin significado estadístico. La densidad mineral ósea medida con equipo DEXA con puntajes Z menores a 2,5 se presentó en 5% de los del régimen intermitente y en 8% de los del régimen diario., fracturas vertebrales en 4% de los que tomaron el tratamiento intermitente y 8% del diario

Manzur	2008 actualización de 2004	Revisión sistemática	Dos de los ensayos incluidos comparaban deflazacort y prednisona (del que se tenían datos 28 personas)	Prednisona	Deflazacort	Seis meses a dos años	Solo uno de los ensayos tenía como desenlace la prolongación de la capacidad de caminar. Los demás estudios con desenlaces fuerza muscular, pruebas funcionales	En la revisión Cochrane de Manzur reportan dos ensayos clínicos que comparan deflazacort y prednisona, reportan que contactaron a los autores para tener los resultados de estos estudios pero no los tuvieron al momento de la revisión. En total los estudios incluidos con otros desenlaces completaban 266 participantes, todos conservaba la marcha independiente al inicio de los ensayos. 249 en grupos de comparación y 17 en método cruzado, en total 88 en el grupo control y 161 en el de esteroides, 134 con prednisona 17 con deflazacort y 10 con prednisolona. No forma establecer dosis optima, no comparación directa, encontraron que los beneficios mejoran al aumentar de dosis los primeros 10 días del mes a dosis diaria de 0,75mg/kg/día, pero había muy poca evidencia de mejoría en la respuesta con una dosis mayor a esta, para mejorar la fuerza por 6 meses a 2 años y de la fuerza de los músculos respiratorios por 6 meses, y la dosis mínima con algo de mejoría en las pruebas era de 0,3mg/kg/día	Dos de los estudios incluidos tenían como cointervención carbonato de calcio, uno de los estudios incluidos tenía antiácidos, y recomendaciones de dieta para evitar ganancia de peso en tres de los estudios incluidos La evidencia basada en ensayos clínicos con asignación aleatoria no permite comparar prednisona con deflazacort, datos de un pequeño estudio sugiere un aumento en gravedad e incidencia de ganancia de peso con prednisona comparada con deflazacort. Los regímenes intermitentes se cree que tienen menos efectos adversos pero el estudio con asignación aleatoria no tenía todos los datos disponibles para el análisis y no media completamente la prolongación del tiempo antes de la perdida de la marcha, por la duda que dejo un estudio tipo cohorte con un régimen intermitente que reporte beneficio con deflazacort intermitente pero no en régimen intermitente con prednisona. La duración del tratamiento que propone la revisión es al menos durante los años ambulatorios, pero no es un desenlace en los estudios que evaluó. Aún no está claro los efectos a largo plazo, ni la duración del tratamiento
Mayhew	2013	Descriptivo	198 pacientes con DMD. 805 mediciones	Aplicar escala North Star Ambulatory Assessment en grupos de pacientes 393 esteroides diario, 315 esteroides intermitente(10 días sin y 10 días con tratamiento)	97 mediciones de la escala en pacientes sin esteroides	Mediciones cada 6 meses, unos un año hasta 7 años	Escala North Star Ambulatory Assessment	Al comparar el régimen diario con el intermitente, en el régimen diario el pico del puntaje medio ocurrió 6 a 7 años de edad, y en el régimen intermitente ocurrió a los 6 años de edad. Un puntaje medio bajo 50 es a los 11 años de edad en el intermitente, y 12 años de edad en el diario. Estas comparaciones se basan en los subgrupos según la edad que puede ser un número muy reducido de personas, lo que podría limitar las conclusiones al grupo que constituyo el estudio	

Griggs	2013	Descriptivo	105 centros de tratamiento	Evaluación de régimen de tratamiento usado	Evaluación de régimen de tratamiento usado	Evaluación de régimen de tratamiento usado	Evaluación de régimen de tratamiento usado	Pero la dosis usada es variable reconociendo 29 regímenes diferentes el más frecuente 0,75mg/kg/día, 10 días con tratamiento y 10 días sin tratamiento, 0,9mg/kg/día de deflazacort, y 5 mg/kg/día los fines de semana, al contactar 105 centros de tratamiento de pacientes con distrofia muscular de Duchenne en Europa, que hacen parte del grupo de investigación traslacional para enfermedades neuromusculares	

18. Tratamiento con ataluren

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con ataluren comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Observaciones
Richard	2010	Revisión que reporto estudios fase 2 de ataluren	Pacientes con DMD menores de 5 años ambulatorios, con mutación nonsense	Ataluren en estudios fase 2 de investigación	No hay comparación con ningún corticoide u otra terapia. Se comparan diferentes dosis de Ataluren 40 y 80mg/k con placebo	48 semanas	Medición de función muscular y fuerza; y expresión de distrofina muscular en biopsias	No hubo diferencias en caminata de 6 min en los 2 grupos a 40 y 80 mg/K/d y el placebo. Mediciones de expresión de distrofina está pendiente	Solo mencionan un estudio en fase 2 de Investigación, resultados finales no han sido publicados. Esta terapia es solo útil en aproximadamente 13% de los pacientes con DMD (pacientes que tienen mutaciones Nonsense). También describen estudio con gentamicina que no es pertinente en la pregunta
Beytía	2012	Revisión							Se revisan todas las opciones terapéuticas en DMD en forma descriptiva sin hacer comparaciones. La descripción de Ataluren está basada en el mismo estudio descrito en el primer artículo, de 48 semanas de seguimiento dice que con dosis bajas de ataluren con mejoría en prueba de 6 minutos

19. Tratamiento con creatina

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con creatina comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad	Observaciones
Kley RA	2011	Metaanálisis	Pacientes con distrofia muscular de Duchenne entre 2,8 años y 13 años	Creatina entre 0,1mg/kg ; día, 3 y 5gr día	Placebo vitamina C en un caso, maltodextrina en otro	Entre 8 semanas a 6 meses	Mejoría de la fuerza muscular contracción máxima voluntaria, No medición de los desenlaces propuestos en la pregunta	Se calculó como estimador global del efecto de mejoría de la fuerza muscular en el grupo de creatina comparado con placebo, con una diferencia media de contracción máxima voluntaria, considerando el peso de los estudios 9,2% (Intervalo de confianza 3,52ª14,88) con heterogeneidad del 0%, modelo efectos fijos. Uno de los estudios con 14 participantes en creatina y 14 en placebo, mostraron menos deterioro con creatina en prueba de subir 4 escalas con una diferencia de tiempo entre grupos -3,4seg (IC95% -6,18 a-0,56)) y tiempo para caminar 10 metros -1,0seg (Intervalo de confianza 95% -1,6 a -0,34), pero en el otro ensayo no fue significativa la diferencia. Uno de los estudios encontró un RR de 4,51 (Intervalo de confianza 95% 2,33 a 8,74) para la mejoría subjetiva global durante el tratamiento en niveles de actividad, caídas y tiempo necesario para tareas motoras según la percepción de los padres, pero en este estudio los evaluadores no estaban ciegos. Los tres estudios tenían duración entre 8 semanas, 3 meses y 6 meses, que compararon la creatina contra placebo, reclutando pacientes entre 2,8 años y 12 años, en uno de los casos el placebo era vitamina C 500mg en otro maltodextrina, la dosis de creatina varió de 5gr día, en otro con 3gr/día; y 0,1mg/kg día en otro estudio. Uno de los estudios no tenía clara la generación de la secuencia de asignación, no tenía ocultamiento de la intervención por diferencia de sabor entre placebo y creatina, no claridad en el balanceo de perdidas, los otros dos estudios de excelente calidad metodológica	No reportados	

Beytía	2012	Revisión								Se revisan todas las opciones terapéuticas en DMD en forma descriptiva sin hacer comparaciones. La descripción de Ataluren está basada en el mismo estudio descrito en el primer artículo

20. Tratamiento con modafinilo distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con hipersomnia diurna, el tratamiento con modafinilo comparado con no darlo mejora la calidad de vida, disminuye la somnolencia diurna y no aumenta la hipertensión pulmonar, a dos meses?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad
Annane	2011	Metaanálisis Cochrane de ensayos clínicos, aleatorizados o cuasialeatorizados con o sin cegamiento	Pacientes adultos con distrofia miotónica	Modafinil 100mg/12 horas la primera semana luego 200mg am y 100mgpm; 300mg día por un mes; 100mg día 1-5luego 200mg hasta el día 28; 200mg/día una semana luego 200 a 400mg según respuesta	Placebo	4 semanas	MWT: Test de mantenimiento del alerta. Disminución en escala de somnolencia. Test de latencia múltiple y calidad de vida. En la escala de Epworth la diferencia de medias fue de -2,26(Intervalo de confianza 95% -3,7 a -0,73), a favor del modafinil pero con una heterogeneidad I = 84%, considerado de baja calidad de evidencia GRADE según los autores de la revisión Cochrane, al igual que la prueba de mantenimiento del alerta con una diferencia de medias 2,52(IC95% -2,32 a 7,37) con una heterogeneidad del 62%. No reportaron mediciones objetivas de la mejoría de la hipersomnia, en la mayoría de los estudios, el único que uso la prueba convencional de mantenimiento del alerta con registro electroencefalográfico, no encontró evidencia que el modafinil mejorar la somnolencia diurna	Beneficio en escalas subjetivas de somnolencia, pero sin evidencia objetiva de esto ni evidencia de mejoría en calidad de vida	En adultos se reportan efectos adversos que generalmente no llevan a suspender medicación. Uno de los 4 estudios incluidos reporto como efecto adverso cefalea, anorexia, nausea, insomnio, ansiedad, boca seca, dispepsia, mareo, nerviosismo, y taquicardia, estos efectos en 2 pacientes de 30 los llevo a suspender el medicamento. En los otros tres estudios incluidos nos e reportaron efectos adversos No hay reporte de hipertensión pulmonar

Dieta y Suplementos

22. Uso de suplementos alimenticios

¿En pacientes con distrofia muscular el uso de suplementos como ácidos grasos, omega 3, vitamina E o selenio comparado con no usar suplementos, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención
Orndahl	1986	ECA	En pacientes con DM (N=27)	Selenio y vitamina E por dos años, contra placebo
Bäckman	1988	Ensayo clínico sin grupo control	En pacientes con DM (N=15)	Selenio y vitamina E por dos años
Voirin	1990	Cohorte	En pacientes con DMD (N=??)	Selenio y vitamina E
Jackson	1989	Cohorte	??	Selenio sódico
Fenichel	1988	ECA	En pacientes con DMD (N=106)	Penicilamnina y Vitamina E por 18 meses, contra placebo
Gamstorp	1986	Ensayo Clínico sin grupo control	En pacientes con DMD (N=20)	Selenio y vitamina E por 1 año

23. Tratamiento de osteoporosis

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntomas de debilidad, el uso de esteroide con suplemento de calcio, vitamina D y bifosfonato o el uso de esteroide con suplemento de calcio y vitamina D durante un año comparado con el tratamiento con esteroide sin suplementos, reduce la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, y no vertebrales y no aumenta los síntomas de intolerancia gástrica a dos y cinco años?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad	Observaciones
Bianchi	2011	Intervención prospectivo	33 niños, con DMD que consultaron a centro de referencia en Italia, en tratamiento con esteroides-predni-sona 1,25 mg/kg cada 2 días. Con edad al inicio de 8,4±2,6 años	Calcifediol 25 OH vitamina D3 0,8 mcg/kg/día como suplemento. Calcio al menos 1 gramo día en la dieta. A los 24 meses 1186+233mg/día, y a los 36 meses1236 + 215 mg/día .	Ellos mismo pero el primer año de seguimiento que no se hizo la intervención, en ese año la ingesta de calcio fue de 650 + 132mg/día al inicio y 710 + 129 mg/día a los 12 meses	3 años	Densidad mineral ósea, fracturas. Medición de calcio sérico y urinario, hormona paratiroidea, vitamina Dy otros indicadores de recambio óseo	Luego del tratamiento el 65% de los pacientes aumento la densidad mineral ósea, y se normalizaron los parámetros sanguíneos de metabolismo óseo medidos en un 78,8%, en el año de observación se fracturaron cuatro pacientes y en los dos años de tratamiento se fracturaron dos pacientes, todas fueron apendiculares, se buscaron fracturas vertebrales con rayos x y no se encontraron. 20 de los niños tenían nivel bajos de vitamina D al inicio del estudio	Los efectos adversos fueron gastrointestinales que resolvieron espontáneamente, un solo niño presentó un episodio de calciuria, en el primer año de tratamiento	Se limita un poco la aplicabilidad pues no se incluyeron pacientes con dificultades técnicas para realizarles la densitometría ósea con el equipo DEXA
Hawker	2005	Intervención prospectivo	Niños tratados con deflazacort con DMD, en Canadá de los 42 niños elegibles, 23 tenían puntajes Z menores de -1.00, **16** de estos se consideraron para la medición final. 11 de los 16 eran prepuber, 9 estaban bajo el percentil tres de talla y tres niños bajo el percentil tres de peso	0,08mg/kg día de alendronato oral (aproximadamente 2,5 a 5 mg/día) con 750mg de calcio y 1000 IU de vitamina D cada día	El estado de los pacientes antes de recibir el alendronato	2 años	La densidad ósea la media de los puntajes Z. Fractura	La densidad ósea la media de los puntajes Z al inicio fueron de -0,8 para todo el cuerpo y de -1,94 para L1 a L4, a los dos años esto no cambió para todo el grupo, si hubo cambios en individuos y esto ocurrió en los más jóvenes, encontrando una asociación entre la densidad ósea mayor al final del estudio y ser más joven. Reportan que no se presentaron fracturas sintomáticas, pero no se hizo búsqueda activa de ellas	Los efectos adversos fueron muy leves y disminuyeron con el tiempo consistieron en quejas gastrointestinales experimentado por 8 de los 16 niños en todos los dos años del estudio, uno se quejó de cefalea y no fue adherente al alendronato	La media de la dosis total de esteroides de los pacientes disminuyo durante el estudio

Sbrocchi	2012	Observacional Retrospectivo	Las fracturas vertebrales dolorosas en 7 niños con DMD, con una media de edad 11.6 años (8.5 a 14.3	Pamidronato (9mg/kg/año) y ácido zolendronico (0,1mg/kg/año)	no	2 años	Dolor, fractura, densidad ósea marcadores de resorción ósea y niveles de vitamina D. Biopsia para ver la formación de hueso trabecular	En los 7 niños se evidenciaron 27 fracturas vertebrales. Las fracturas se presentaron a los 2,1 años de terapia con esteroides (0,2 a 5,4 años de uso de esteroides), en cuatro de los niños se detectaron en revisión anual y tres por dolor. Luego de dos años de uso de bifosfonatos 17 fracturas habían aumentado las áreas más afectadas por la reducción de altura, 10 se estabilizaron pero ninguna mostro una disminución en la altura vertebral, el dolor se resolvió en 3 niños y mejoró en 4 niños. La mediana de cambio del puntaje Z fue 0,5 desviaciones estándar (-0,3 a 1,7 de rango intercuartílico). Dos niños desarrollaron tres fracturas en cuerpos vertebrales normales durante el período de observación. Y uno de los niños con trauma leve sobre la tibia se fracturo estando en terapia con bifosfonatos. Hubo una reducción en la formación del hueso trabecular pero no osteomalacia definido por biopsia	Con la primera dosis se presentó fiebre y malestar en 4 niños, hipocalcemia en 2 niños requirió suplementos, fue venoso en un niño, vomito en uno cedió con ondansetron, pero no hubo efectos adversos en las inyecciones subsecuentes.	En el grupo de paciente hubo personas con diferente compromiso funcional cuatro con silla de ruedas tiempo completo y 2 parte del tiempo, pues esto puede relacionarse con las fractura, tampoco es claro la dosis de esteroides pues pueden afectar la densidad ósea o ser diferentes entre los niños y explicar esta diferencia en el uso de esteroides la diferencia que se está adjudicando a los bifosfonatos. No es claro la cointervención de dieta con suplemento de calcio y vitamina D y ejercicio, si fue igual o no entre los niños, pues nuevamente esto podría explicar los hallazgos en lugar del uso del bifosfonato

Gordon	2011	Observacional Retrospectivo en una cohorte	44 Pacientes nacidos entre 1963 y 2006, que tuvieran al menos 1 año de uso de esteroides, solo 5 con prednisona sola, 26 con deflazacort y 13 cambiaron de prednisona a deflazacort durante el seguimiento, 93% de los pacientes permanecieron en el tratamiento solo 2 datos perdidos; fueron tratados en un mismo centro en Canadá. Se contaba con datos en la historia desde el nacimiento hasta que moría, o se perdía o finalizaba el estudio en 2009. . 16 pacientes eran usuarios de bifosfonatos, entre 1997 y 200775% de los pacientes eran usuarios de silla de ruedas al final del seguimiento, todos los mayores de 17 años estaban en este grupo, uno tenía ventilación mecánica	Los bifosfonatos eran pamidronato 11, pamidronato que cambio a alendronato 1, alendronato uno, y clodronato uno; 6 pacientes dejaron el tratamiento antes del 2009, la mediana del tratamiento para los que pararon fue de 6 años (de 0,5 a 10 años), y los que lo continuaron mediana de tratamiento de 8 años (rango de 2 a 12 años) En 16 pacientes	Los que habían recibido bifosfonatos	Desde 1963 hasta 2009, pero no para todos los pacientes	Muerte	13 (30%) habían muerto a los 16 años (entre los 14 a 27 años), con una diferencia entre el grupo con bifosfonatos y no usarlos, con muerte más temprana en el grupo sin bifosfonatos, la diferencia de la curvas de supervivencia con el Log-Rank p=0,005; 60% del grupo de bifosfonatos estaba vivo a los 24 años y el 60% del grupo sin bifosfonatos a los 16 años, el 100% del grupo de no bifosfonatos murió a los 22 años. Al comparar el efecto del tiempo de uso de bifosfonatos, la mayor supervivencia fue para los pacientes que los usaron más de 6,5 años, menor para los que tenían menos de 6,5 años usándolos, prueba log Rank p=0,007	No se reportaron	Como las curvas de supervivencia del número de años con bifosfonatos se sobreponen en algunos puntos el método de comparación podría ser el de peto u otra prueba en lugar de la prueba del log Rank, para poder saber la diferencia de estas curvas. La pérdida fue de dos pacientes que cambiaron de residencia. No encontraron diferencia en la edad de inicio de esteroides en el grupo con y sin bifosfonatos, tampoco en la supervivencia en el grupo que fue y no fue a cirugía espinal, y no hubo diferencia analizando los datos excluyendo el paciente que fue a ventilación mecánica. Si bien fueron tratados en el mismo centro, no es claro si el cuidado en casa y fisioterapia de quienes recibieron bifosfonatos y quienes no fuera igual, pues como fue retrospectivo, es difícil asegurar que la única diferencia entre los grupos con y sin bifosfonatos eran estos medicamentos. Los autores tratan de explicar desde lo que se conoce del mecanismo de los bifosfonatos, que disminuye el calcio extracelular incrementando así la viabilidad muscular, pero desde lo teórico, el tipo de diseño retrospectivo hace que puedan interferir variables en esta relación bifosfonato supervivencia

Houston	2014	Observacional Retrospectivo en una cohorte	39 pacientes con DMD que consultaron al centro de densitometría de la universidad de Iowa, usuarios de prednisona o deflazacort	Alendronato	tratamiento habitual	La media de seguimiento fuer 15,1 años (7,9 a 30 años)	Densidad ósea	Al final del estudio 35 pacientes (90% estaban en silla de ruedas); durante el periodo 23 pacientes fueron tratados con glucocorticoides y alendronato, 6 con alendronato solo, y 6 con esteroide solo, 4 sin esteroides ni alendronato; el promedio de tratamiento con esteroides fue de 8,4 años. Los pacientes habían recibido alendronato entre 35 a 70mg semanales; con una densitometría basal aproximadamente a los 12 años de edad. La información fue recolectada por un investigador y revisada por otro investigador. Observando que los puntajes Z de vertebras tendía a caer y los de la cadera a aumentar con el alendronato, pero esta diferencia no tenía significado estadístico	No reportado	Hubo dificultad en obtener el dato de calcio y vitamina D consistentemente de las historias Recomiendan que la prueba para definir baja densidad ósea sea lo más temprano posible

24. Tratamiento con células madre

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con células madre, comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente y no aumenta la frecuencia de infección local y sepsis a un año?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad
Gussoni	1997	Observacional de niños sometidos a ensayo previo	6 niños con DMD que habían participado en ensayo previo entre 6 y 10 años	Trasplante de mioblastos 100 millones. No inmunosupresión.		6 meses	Presencia de distrofina y núcleos. Medición ciega.	Observaron núcleos del donante en todas las biopsias. En tres pacientes más del 10% de las células donadas estaban presentes a los 6 meses luego del trasplante. La mitad de los núcleos de los donadores detectados se fusionaron en fibras del huésped, y de estas el 50% producía Distrofina. Para los autores estos hallazgos demuestran que los mioblastos de los donantes persisten luego del trasplante, pero la expresión de Distrofina es influenciada por el microambiente	No reportan

Huard	1992	Ensayo clínico	4 pacientes con DMD ,estado avanzado entre 13 y 20 años	Mioblastos de donantes inmunocompatibles al tibial anterior, bíceps braquial, y/o extensor radial del carpo. No inmunosupresión.	placebo	4 meses	Fuerza muscular y presencia de distrofina	Las biopsias musculares del tibialis anterior a 4 meses por 4 pacientes reveló que 80%, 75%, 25% y 0% de fibras musculares con distrofina, la biopsia en el lado que era control en 3 paciente no tenía fibras con distrofina, uno de los pacientes en el lado control tenía 16% de fibras con distrofina, pero no fue una aplicación, ni evaluación ni lectura de biopsia ciega. Pocos meses luego inyección, no claro cuántos, un paciente mostró un aumento en la fuerza del 143% durante la extensión de la muñeca estática, dos pacientes mejoraron 41 y 51% la fuerza muscular respecto a la inicial, pero fue disminuyendo en el tiempo. Un paciente no presentó cambio en la fuerza muscular	No se usó inmunosupresión, y ningún paciente presentó reacción a la inyección. Un paciente produjo transitoriamente anticuerpos contra los mioblastos del donante, junto con dos pacientes más presentó anticuerpos contra miotubos del donante
Torrente	2007	Ensayo fase I	8 pacientes con DMD	Células CD133+. No inmunosupresión		7 meses	resultado de biopsia, ciego	Reportan un incremento en la relación de capilares por fibras musculares en las miofibrillas miosina positivas	no identificaron efectos adversos locales o sistémicos
Law	1992	Ensayo clínico	21 pacientes con DMD entre 6 y 14 años. 11 de ellos habían participado el año previo en el estudio fase 1	5 billones de mioblastos en miembros inferiores, 48 inyecciones en 22 musculos. Ciclosporina todos. 11 Niños recibieron 8 millones de mioblastos un año antes en la fase I de este estudio, en la fase II ocho de ellos tenían reservados mioblastos cultivados y congelados un año antes; para los demás niños los mioblastos donados se habían tonado de cultivos de células satélites derivadas de biopsias musculares de un hombre normal que podría ser o no histocompatible con el receptor	placebo	6 meses	Fuerza con dinamómetro 13 antes del trasplante y 3 meses después	De los 69 músculos extensores y flexores de rodilla, flexores plantares, sometidos a pruebas de fuerza isométricas 43% mostró incremento medio de 41,3% y 38% no mostró cambio y 19% continuo con la reducción de la fuerza de un 23,4%. Incrementó la fuerza en 81% de los músculos evaluados.	No hubo evidencia de efectos adversos por el trasplante o la ciclosporina comprobado por mediciones de electrolitos, creatinina y urea. Para los autores este trasplante es seguro y las múltiples inyecciones no producen émbolos

Karpati	1993	Ensayo clínico	8 pacientes con DMD entre 6 a 10 años	55 millones e mioblastos en 55 sitios del biceps braquial. Todos ciclofosfamida	placebo	12 meses	Medición ciega. Fuerza muscular y contenido de distrofina, resonancia del musculo	La eficiencia terapéutica de los mioblastos trasplantados fue pobre, medida por la fuerza muscular mejoró en 3 pacientes, el contenido de Distrofina del musculo no se encontró al año en ningún paciente, la resonancia magnética del musculo, la falta de DNA del donante y el ARN mensajero de Distrofina en el musculo inyectado	Los autores reportan el procedimiento como seguro, no complicaciones
Tremblay	1993	Ensayo clínico	5 jóvenes con DMD entre 4 y 9 años	100 a 240 millones Mioblastos en el bíceps braquial y tibial anterior izquierdo, No inmunosupresión	inyección falsa	18 meses	Fuerza durante la contracción máxima estática de flexores y extensores de codo, medida con dinamómetro. Y presencia de distrofina. Ciego	Un mes luego del trasplante la proporción de fibras Distrofina positiva en el tibial anterior fue de 0 a 36%, comparado con 0 a 4% en el lado control. La distrofina en las fibras fue baja menor del 10% del nivel normal. En el bíceps 6 meses luego de trasplante, la Distrofina fue positiva en menos de 1,5% de fibras	No se dio medicación inmunosupresora reportan reacción inmune en el receptor La inyección desencadenó una respuesta inmune en el huésped, los anticuerpos fijaron el complemento y lisaron los miotubos nuevos, la Distrofina puede ser uno de los antígenos reconocidos
Mendell	1995	Ensayo clínico con asignación aleatoria	12 niños con DMD que conservaban la marcha de 5 a 10 años de edad. Con deleción identificada.	110 millones de mioblastos una vez al mes por 6 meses; células donadas por padre o hermanos. En bíceps. Se asignaron aleatoriamente a recibir placebo o ciclosporina 5mg/kg/día el día antera y los doce meses del estudio. Todos recibían esteroides prednisona 2mg (kg/día día antes y tres días luego.	Placebo	1 año	Si bien fue un estudio de seguridad, se midió la contracción muscular isométrica cuantitativa Y la presencia de distrofina en la biopsia. Ciego	Sin encontrar diferencia en la fuerza del brazo con el trasplante y el que había recibido las inyecciones falsas, tanto el investigador como el paciente desconocían cual era el lado del trasplante. . Se midió la fuerza muscular voluntaria máxima, para diferenciar que no fuera efecto de la ciclosporina en sitios distantes del de trasplante en 34 grupos musculares, no hubo diferencia respecto a la fuerza al inicio del estudio, tampoco se encontraron diferencias entre quienes recibieron ciclosporina y quiénes no. Con biopsia del bíceps braquial a los 6 meses luego de la última inyección, es decir al año de iniciar el estudio se midió la presencia de Distrofina con anticuerpos específicos para diferenciar si era Distrofina del donante o de fibras del receptor que se normalizaron, quien contaba el número de fibras con Distrofina positiva, no sabía en cual lado estaba el trasplante, y se contó por dos personas por separado con diferencias < 5% entre ellos, en un paciente 10,3% de las fibras expresaron Distrofina derivada del donante de los mioblastos trasplantados, tres pacientes mostraron niveles <1%, y ocho pacientes ningún cambio, tampoco hubo diferencias entre el grupo con y sin ciclosporina. El ensayo fallo en demostrar mejoría de la fuerza muscular, y el aumento de la Distrofina	En el grupo que recibieron ciclosporina reportaron mayor crecimiento de cabello, infecciones del tracto respiratorio superior, otitis media, que resolvieron con antibiótico fue reportado en seis visitas del grupo ciclosporina y siete visitas del grupo placebo, en ambos grupos se presentaron paciente con urticaria transitoria. Un paciente con ciclosporina reporto una celulitis focal en el glúteo, requirió drenaje y antibiótico. En ningún paciente con ciclosporina se presentó cambio en presión o en función renal, ni hubo cambios significativos en los patrones de laboratorio

Miller	1997	Ensayo clínico con asignación aleatoria	10 Pacientes con DMD entre 6 y 10 años de edad, dos en silla de ruedas	80 a 100 millones e mioblasos inyectados en tiblial anterior. Ciclosporina a todos	Placebo solución salina y albumina	6meses	Si bien fue un estudio de seguridad, se midió la contracción isométrica máxima voluntaria. Y la presencia de distrofina en al biopsia. Ciego	Bajo número de fibras con distrofina en lado inyectado con células madre y placebo, explican los autores por una reversión es decir una mutación en el sitio de o un exón que resulta en la producción de una proteína truncada. No hubo cambios significativos en la resonancia, tampoco se observaron diferencias por histopatología. Hubo cambios en la fuerza tensión tetánica y contracción máxima voluntaria desde el momento del uso de la ciclosporina, sin haber recibido aún el trasplante. Expresión de RNAm para distrofina se presentó en tres pacientes al mes, y 1 paciente luego de 6 meses	Vigilaron la aparición de elevación de la presión arterial, y se preguntó por cefalea, síntomas gastrointestinales, infección, hirsutismo, fatiga, calambres, edema, parestesia y temblor, finalmente no reportan efectos adversos. No reportó efecto adversos serios a ciclosporina, excepto que un niño presentó fiebre y tos que se resolvió 3 días luego y un niño presentó nausea, vómito, diarrea y dolor abdominal que resolvió en 3 días, y durante ese tiempo no tomaron ciclosporina. Se presentó hirsutismo en un niño. El nitrógeno ureico sanguíneo no aumento, pero la creatinina si aumentó significativamente. No hubo cambios significativos en la presión sanguínea, ni el peso. No se detectaron anticuerpos contra los mioblastos trasplantados. No se reportaron efectos adversos serios a la ciclosporina

Indicaciones de Tratamiento Quirúrgico

25. Cirugía, ortésis y tratamiento expectante para la escoliosis en Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía de fijación espinal comparada con la ortésis, es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía de fijación espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar el mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis >20°, la ortésis espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, a uno y tres años?

Anexo 9. Características de los estudios

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces efectividad	Resultados efectividad	Desenlaces seguridad / efectos secundarios	Resultados seguridad/ efectos secundarios	Observaciones
Mercado	2007	Revisión sistemática	DMD, Parálisis cerebral, espina bífida	Cirugía para escoliosis	No hacen claridad	No lo mencionan	Calidad de vida	198 publicaciones entre 1980 y 2006 La fusión espinal mejora la calidad de vida en DM. Recomendación grado C, dado que los estudios de base son series quirúrgicas no controladas, lo cual da un nivel de evidencia bajo			Alto de riesgo de sesgos de selección, debido a una búsqueda limitada solo para las bases de datos de PubMed y Scholar Google en inglés
Cheuk	2013	Revisión sistemática	DMD	Cirugía para escoliosis	No treatment, non-operative treatment, or a different form of spinal surgery		Supervivencia, función respiratoria, calidad de vida, funcionalidad, tasas de progresión de la escoliosis	No se puede hacer ninguna recomendación para la práctica clínica basada en la evidencia. La personas con escoliosis debieran ser informadas acerca de la incertidumbre con respecto a los beneficios de la cirugía y sus posibles complicaciones	Frecuencia de complicaciones con la cirugía, incluyendo muertes	Mortalidad (1,4-5%) y el riesgo de complicaciones graves (68%)	Encontraron 47 estudios, pero ninguno cumplió los criterios de inclusión, pues ninguno fue ensayo clínico y solo eran revisiones de series de casos prospectivas o retrospectivas
Harvey	2013	Revisión sistemática	DMD or other progressive neuromuscular conditions such as spinal muscular atrophy	Cirugía para escoliosis	Ortésis/ esteroides/ Cualquier medida para manejar la escoliosis	No lo mencionan	Scoliosis, posture, contracture and movement.	Hay un nivel de evidencia III-2 de que los esteroides retardan la aparición de la escoliosis, ya sea en forma directa o indirecta al prolongar la ambulación. Hay un nivel de evidencia bajo de que las ortésis espinales no previenen o solo retardan mínimamente el inicio de la escoliosis en DMD			13 artículos, ninguno aleatorio o controlado. El mayor nivel de evidencia fue III-2: estudios comparativos con controles concurrentes. Los estudios con ortésis usualmente eran los más antiguos y consistían en series de casos con un total de 376 pacientes
Van Opstal	2011	Serie de casos retrospectiva	45 pacientes con DM de Duchenne: 20 fueron operados y 25 no operados	Cirugía de para escoliosis: Luque-Galveston fusión espinal	Cirugía fusión vs ninguna intervención	3 años	Calidad de vida., escoliosis, deambulación, complicaciones	La satisfacción fue relativamente alta en 12 de 20 pacientes en cirugía, sobre todo debido a una mejoría en el equilibrio. El declive de la función respiratoria disminuyo ligeramente después de la cirugía, pero no significativamente			

Alexander	2013	Serie de casos	65 pacientes con DM de Duchenne: 28 fueron operados y 37 no operados	Cirugía de fusión	Cirugía fusión vs ninguna intervención	1 año en el grupo operado y 1.8 en el no operado	Función pulmonar CVF, %CVF, Ángulo de Cobb	La fusión espinal posterior no redujo la tasa de declinación de la función respiratoria (operados 5.6 % disminución/año vs 6.9% en el no operado p = 0.35)	No muertes peroperatorias, 3 pacientes presentaron infecciones superficiales de la herida, 2 anemia transitoria por pérdida de sangre		
Mullender	2008	Guía de práctica clínica- Recomenda-ción de expertos	Distrofia Muscular de Duchenne, Atrofia Muscular Espinal					Las ortésis no previenen el desarrollo o la progresión de la escoliosis en DMD. Para pacientes que no se operen una ortésis de sedestación se puede considerar para mejorar el confort durante la sedestación			
								La cirugía se indica para corrección de la escoliosis en forma precoz en la DMD (ángulo de Cobbs 20°) pues la cirugía es menos complicada, más corta y segura y es menos probable que se tenga que fusionar la pelvis.			
								En DMD la fijación posterior se debe realizar desde niveles torácicos T2-T3 hasta L4 o L5. La fijación pélvica posibilita corregir curvas más grandes pero aumenta el tiempo quirúrgico y la pérdida de sangre. La instrumentación debiera ser segmentaria			
Mullender	2008	Guía de práctica clínica- Recomenda-ción de expertos	Distrofia Muscular de Duchenne, Atrofia Muscular Espinal					La cirugía de la escoliosis no influencia el declinar de la función pulmonar			

								Con respecto a las AVD los estudios son retrospectivos y no hay comparación entre el tratamiento y el curso natural de la enfermedad, la mejoría en el equilibrio en sedente y en forma subjetiva en la calidad de vida			
Bushby	2010	Guía de práctica clínica	DMD					Objetivos de la cirugía: enderezar la columna, prevenir la progresión de la deformidad y enlentecer el deterioro respiratorio. Se recomienda fusión por vía posterior en pacientes no-ambulatorios con curvas mayores de 20°, que no estén en tratamiento con esteroides y que aun no hayan alcanzado la madurez esquelética. En pacientes tratados con esteroides se recomienda la cirugía si hay progresión de la curva o si esta se asocia a fracturas vertebrales o dolor, independiente de la madurez esquelética. Si hay oblicuidad pélvica mayor de 15°, fusionar la columna torácica superior al sacro. No se recomienda una ortésis toracolumbosacra si el paciente va a ser operado, solo considerarla en pacientes que no pueden someterse a la cirugía de fusión			

26. ATA, OTP y tratamiento expectante para pie en equino en Duchenne

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con la ortésis tobillo-pie (OTP), es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces efectividad	Resultados efectividad	Desenlaces seguridad / efectos secundarios	Observaciones
Bakker	2000	Revisión sistemática	DMD				1. éxito definido como un paciente que no está confinado completamente a silla de ruedas luego de un período de 1 a 3 años 2. Capacidad de caminar independiente (niño capaz de pararse sin soportes y de caminar sin asistencia) 3. Marcha asistida (niño incapaz de mantener el equilibrio cuando está parado y camina, pero que es capaz de caminar con alguien ayudándole) 4. Capacidad para pararse 5 efecto del tratamiento en las contracturas y la escoliosis	El porcentaje medio de éxito del tratamiento luego de un año fue de 75,1% (rango 58,6% - 92,8%), luego de 2 años fue 47,9% (rango 22,7% - 85,7%) y de 3 años fue 24,3% (rango 4.5% -29%). La media para marcha independiente en 7 estudios fue 24 meses (rango 19,2 -32,6). La media para marcha asistida en 3 estudios fue de 36,2 meses (rango 0- 90). La media para capacidad de pararse en 2 estudios fue 50,5 meses (rango 31,5-58,6)	La calidad de los estudios fue pobre. Concluyen que parece que las ortésis pueden prolongar la marcha y bipedestación, pero es incierto si pueden prolongar una marcha funcional. Los pacientes que más se benefician son aquellos con una enfermedad de lenta progresión y que estén bien motivados	
Rose.	2010	Revisión sistemática					Ninguno de los estudios investigó el efecto que tiene aumentar el arco de dorsiflexión del tobillo en la calidad de vida relacionada con la salud	En un estudio con cirugía precoz en 20 niños con DM de Duchenne la cirugía mostró aumento del arco de movimiento del tobillo a los 12 meses, pero los desenlaces funcionales favorecieron el grupo control. A los 24 meses la mayoría de los niños operados presentaron recaída de la contractura del tendón de Aquiles. La conclusión de la revisión es que no hay evidencia de un beneficio significativo de alguna intervención para mejorar el arco de movimiento del tobillo en pacientes con DM de Duchenne y que se requiere más investigación		

Sackley	2009	Revisión sistemática	DMD, Distrofia Fascioescapulohumeral, Distrofia miotónica, neuropatía periférica	Las intervenciones incluyeron un enfoque de "esperar y ver", fisioterapia, ortésis, cirugía y terapia farmacológica.			El desenlace primario evaluado en la revisión fue la capacidad cuantificada para caminar. Los desenlaces secundarios incluyeron arco de movimiento, torque dorsiflexor, potencia dorsiflexora, actividades de participación y calidad de vida, además efectos adversos	La cirugía precoz (Manzur) no afectó significativamente la velocidad de marcha en un grupo de 20 niños con DM de Duchenne. Ambos grupos (operados y no operados) se deterioran durante el seguimiento a 12 meses. Después de 1 año la diferencia en la prueba de caminata de 28 pies fue 0.00 segundos (95% CI -0,83 a 0.83) y en la prueba de marcha de 150 pies fue de -2,88 segundos, favoreciendo el grupo no operado (95% CI -8,18 a 2,42).		Se incluyeron los estudios con participantes de todas las edades tuvieran: • Motoneurona inferior o drop 'floppy' pies, si el diagnóstico se realizó clínicamente o por estudios de conducción nerviosa y EMG, y / o • Contracturas del tendón de Aquiles (u otros tendones asociados) que se habían desarrollado secundaria a la caída del pie, y que afecta el rango de movimiento del tobillo. Se excluyeron específicamente a los participantes con problemas de articulaciones o tejidos blandos primarias (por ejemplo, la artritis o quemaduras).
Manzur	1992	Ensayo clínico con asignación aleatoria no muy clara y sin CEGAMIENTO	20 pacientes con DM de Duchenne que aun caminaban (niños de 4 a 6 años). Cirugía (n =10) versus tratamiento conservador (n = 10)	Cirugía (n = 10) Cirugía de liberación abierta del sartorio en la cadera, la cabeza superficial del recto femoral, y el tensor de la fascia lata, además alargamiento del Aquiles y, en caso necesario de los isquiotibiales si hubiera contractura en flexión de la rodilla.	Tratamiento conservador (n = 10) El grupo control fue con estiramientos pasivos diarios realiza-dos por los padres luego de demostración por fisioterapeuta, del Aquiles, banda iliotibial y flexores de caderas	Al menos 12 meses luego de la cirugía	Tiempo para caminar 28 y 150 pies, fuerza muscular con la Medical Research Council Scale, miometría de 5 grupos musculares en los miembros inferiores y 2 en los superiores. Maniobra de Gowers' cronometrada, Puntaje de Capacidad motora (basado en 20 actividades), medición de contracturas y análisis de marcha	A los 12 meses el arco de movimiento del tobillo fue mayor en los niños que tuvieron una cirugía precoz (WMD3.00; 95%CI 1.55- 4.45). En el seguimiento a dos años 5 de 6 niños evaluados presentaron recurrencia de la contractura. A los 12 meses las pruebas funcionales cronometradas favorecieron el grupo control (tiempo para caminar 28 pies; WMD 0.70; 95% CI 0.35 -1.05; tiempo para caminar 50 pies WMD 3.40; 95% CI 0.94 -5.86; tiempo para pararse desde supino WMD 1.40; 95% CI 0.54 - 2.26) El Puntaje de capacidad motora a los 12 meses no fue diferente en ambos grupos. (WMD 0.00; 95% CI -0.83 - 0.83)	Se reportó hinchazón en el sitio de la tenotomía del Aquiles en uno de los pacientes asignados al grupo quirúrgico. No se reportaron en el grupo control	

Main	2007	Estudio comparativo no aleatorio	29 pacientes con DM de Duchenne: 20 operados (9 solo Aquiles y 11 Aquiles más banda iliotibial) y 9 asignados a yeso	Yesos seriados: 3 cambios en un período de 11 días.	Cirugía alarga-miento	Mínimo 1 año	Edad de pérdida de capacidad de caminar 10 m en forma independiente, edad de inicio de los yesos, edad final de bipedestación con ortésis, arco de movimiento del tobillo	Edad promedio de pérdida funcional de la capacidad de caminar con ortésis rodilla-tobillo pie fue de 10,3 años (8.7–11.7) en el grupo de yesos seriados; de 9,3 años (7.7–12) en el grupo de alargamiento de Aquiles y de 9.5 años (8.3–11.7) en el grupo de alargamiento de Aquiles y banda iliotibial. El intervalo medio entre la rehabilitación y la pérdida de capacidad para pararse con ortésis fue de 1,8 años (9 meses–2,8 años) en el primer grupo, 2 años (1 mes–4,3 años) en el segundo grupo y de 1,9 años (6 meses–4,7 años) en el tercero. No dan pruebas de significancia estadística. Concluyen que los yesos seriados con intervalos cortos pueden ser una alternativa a la cirugía en pacientes que están en rehabilitación, usan ortésis, no tengan contracturas en equino >35° ni contracturas importantes de la banda iliotibial		
J. Forst	1999	Serie de casos prospectiva	87 pacientes con DM de Duchenne en cirugía temprana (CT) comparados con 100 pacientes no quirúrgicos. Los criterios para CT fueron los siguientes: restricción de la capacidad de extensión fisiológica de la cadera-, hasta la rodilla, y / o en las articulaciones del tobillo, así como una retracción de la banda iliotibial, fuerza muscular conservada de al menos el 70%, cuádriceps fuerza de por lo menos tres MRC y el tiempo de Gowers menor de 5 segundos (empezando desde la posición supina)	Liberación bilateral de caderas y rodillas, aponeurectomía de banda iliotibial y alargamiento del Aquiles.	Evolución natural en el grupo cuyos padres rehusaron la cirugía	5,4 años (0.25–9.01, DE 2.7).	Hammersmith motor ability score, CIDD (Council of Investigation of Duchenne Dystrophy), escala de Vignos y capacidad de deambular	La pérdida de la ambulación ocurrió en el grupo no operado a una edad promedio de 9,29 años (5.85–13.63, SD 1.98) comparado con 10.55 años (8.17–14.39, SD 1.76) en el grupo operado p<0,05. También reportan mejoría en la CIDD (Council of Investigation of Duchenne Dystrophy), en el Hammersmith motor ability score y en la escala de Vignos, pero lo hacen en gráficos, sin dar los valores absolutos ni pruebas de significancia estadística	4 pacientes presentaron retardo en la cicatrización de las heridas	

Scher	2002	Serie de casos retrospectiva	57 pacientes con DM de Duchenne	ATA más transferencia del tibial posterior a la base del segundo metatarsiano	Control con no cirugía	8,5 años en promedio	Posición del pie, uso de calzado, pérdida de la ambulación	Pudieron seguir 34 pacientes (24 operados y 10 no operados), en los operados la posición de los pies se consideró satisfactoria clínicamente en 94%. La edad media de cesación de la marcha en el grupo operado fue de 11,2 años comparado con 10,3 años en los que no fueron operados	No reportadas	
Leitch	2005	Serie de casos retrospectiva	Alargamiento abierto o percutáneo del Aquiles	88 pacientes con DM de Duchenne: 58 no operados y 30 operados		No reportado	Un cuestionario de auto reporta para evaluar la dificultad para usar calzado, dolor o hipersensibilidad en el pie, preocupaciones acerca del aspecto cosmético del pie	No hubo diferencia en cuanto al dolor, lo presentaban 12% del grupo operado y 10% el no operado. Tampoco hubo diferencias en la hipersensibilidad, apariencia cosmética o satisfacción cosmética entre los grupos. El movimiento del retropie fue significativamente mejor en los no operados que en los operados y las contracturas en equino fueron peores en los no operados	No reportados	

27. Fijación escapular

¿En pacientes con distrofia muscular, realizar la cirugía de fijación de la escapula comparado con no hacerlo, es más efectivo para mantener la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), funcionamiento ocupacional, mejorar la calidad de vida y disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces evaluados	Resultados	Complicaciones
Orrell	2010	Revisión sistemática	72 Pacientes con distrofias musculares	Escapulodesis o Escapulopexia	Ninguna	Variable de 12 a más de 260 meses-	Abducción del hombro, cosmesis, dolor	No hay evidencia a partir de un estudio aleatorio que apoye la sugerencia de los estudios observacionales de que la cirugía produce beneficios significativos	Neumotórax, derrame pleural, pseudoartrosis, ruptura de los alambres, dolor, entumecimiento en el territorio de nervios intercostales

Van Tongel	2013	Serie de casos retrospectiva	24 Pacientes con distrofia facio-escapulohumeral (DFEH)	Artrodesis toracoescapular con fijación de tornillo e injerto óseo.	Ninguna	rango= 24-174 meses	Elevación activa del hombro, la puntuación de Constant, una puntuación de satisfacción del paciente y la satisfacción estética	La artrodesis toracoescapular con fijación de tornillo impidió el aleteo escapular y mejoró la función del hombro a corto plazo y largo plazo en pacientes con distrofia facioescapulohumeral	Complicaciones tempranas en 21 pacientes con artrodesis: neumotórax, una infección superficial de la herida, y cuatro fracasos tempranos, dos de los cuales estaban asociados con el incumplimiento del régimen postoperatorio. Las complicaciones tardías consistieron en una fractura postraumática como resultado el aflojamiento y una dolorosa falta de unión, ambos fueron tratados con éxito con la revisión
Cooney	2013	Serie casos	11 pacientes con DFEH (14 hombros)	escapulodesis con aloinjerto en lugar de autoinjerto	Ninguna	29 meses (rango 6-50)	Arcos de movimiento del hombro, DASH, pruebas función pulmonar	Le flexión mejoró de una media 72° (rango 30 -90) a 117° (rango 90 -130) (P= .001) y la abducción mejoró de una media de 68° (rango 30 -90) a 109° (rango 90 -120) (P = .007).El puntaje medio preoperatorio del DASH fue 48 puntos (rango 27-74) y disminuyó a 34 puntos (rango 0.8-70) (P=.005). La capacidad vital forzada preoperatoria tuvo una media de 98% de lo predicho (rango 79%- 131%) y la posoperatoria fue del 92% de lo predicho (rango, 71%-126%). (P= .021). La disminución media de la capacidad vital forzada fue de 240 mL	No-unión dolorosa en 1 paciente, irritación mecánica por los alambres en 5 pacientes, fractura costal 1 paciente, infección torácica 1 paciente, lesión plexo braquial 1 paciente, derrame pleural 1 paciente
Demirhan	2009	Serie casos	13 pacientes (18 hombros) con DFEH	Escapulodesis	Ninguna	promedio 35,5 meses (rango 24–87)	Flexión y abducción activas del hombro, el puntaje del DASH (discapacidades del brazo, hombro y mano, función respiratoria, puntaje de función objetiva del hombro (esta escala fue diseñada específicamente para pacientes con DFEH y evalua 5 parámetros: abducción activa del hombro, flexión activa del hombro, capacidad de poner la mano sobre la cabeza, fuerza de flexión y abducción del hombro	La abducción activa aumentó de 47.2° ± 11.6 a 102.2° ± 10.0 p<0.001 y la flexión anterior de 55.6° ± 16.1 a 126.1 ± 20.9. El puntaje del DASH disminuyó de 33.6 ± 8.9 puntos preoperatorios a 11.6 ± 8.0 puntos posoperatorios p<0.001. El puntaje de función objetiva del hombro aumentó de 15.9 ± 2.4 a 22.2 ± 1.3 p<0.001. No hubo cambios en la función pulmonar (21.1%) and forced vital capacity (83.4% ± 18.2%) values were similar to preoperative results (92.3% ± 19.7% and 83.5% ± 16.5%, respectively	2 pacientes presentaron no unión, 1 presentó aflojamiento de los cables, 1 fracturas costales

Giannini	2007	Serie casos retrospectiva	13 pacientes con DFEH	Fijación con alambres de la escápula a la parrilla costal	Ninguna	1 año	Arcos de movimiento del hombro	Mejoría en la abducción del hombro de 70° promedio prequirúrgico (SD = 20) a 98° (SD = 18), La flexión del hombro mejoró de un promedio preoperatorio de 55° (SD =16) a 120° (SD = 33)	Neumotórax en 1 paciente que resolvió espontáneamente,
Rhee	2006	Serie casos	Seis pacientes (9 hombros) DFEH	Escapulodesis	Ninguna	media de 102 meses (rango 56-118)	Dolor pre y posoperatorio con EAV, actividades de la vida diaria con autoevaluación del paciente tomada del American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) scoring system. Puntaje de hombro de University of California, satisfacción del paciente con su apariencia, arcos de movimiento del hombro. Función pulmonar.	Mejoría del dolor de 2.5 (0-4) preoperatorios a 0.5 (0-3) El UCLA Shoulder Score aumentó de 18.4 puntos preoperatorios a 27.9 con el último seguimiento. 5 pacientes admitieron mejoría en el aspecto cosmético. Reportan mejoría en los arcos de movimiento, con una ganancia media para la flexión de 57° y para la abducción de 45°. También reportan mejoría en actividades de la vida diaria como peinarse, ponerse un saco, lavarse la espalda, abrocharse el sostén, levantar un peso. No dan pruebas de significancia estadística	Un paciente presentó derrame pleural
Diab	2005	Serie casos	Ocho pacientes con DFEH (11 hombros)	Escapulodesis	Ninguna	Media de 6.3 años	Arcos de movimiento del hombro	En el seguimiento del primer año luego de cirugía la abducción del hombro mejoró de una media de 75° (rango 70-90°) a una media de 145° (rango 110°-160°) para la abducción y de 144° (rango 130°- 160°) para la flexión. En la evaluación final se encontró un arco activo de abducción de 139° y flexión de 134° en 7 hombros, en los otros 4 hombros los arcos habían disminuido a una media de 48° debido a la pérdida progresiva de la fuerza del deltoides	Solo dos casos de prominencia de los alambres, que tuvieron que ser limados
Berne	2003	serie de casos	33 pacientes con DFEH (49 hombros)	Escapulodesis	Ninguna	Promedio 102 meses (rango 12-257).	Arcos de movimiento	mejoría de 25° en la abducción de de 29° en la flexión del hombro	derrame pleural en 4 pacientes, atelectasias en 1 paciente, fractura de ambas escápulas en 1 paciente, fractura asintomática de dos costillas en 1 paciente, deterioro neurológico reversible en 2 pacientes, No alteración de la función ventilatoria

Roy S.	1996	Serie casos	Seis pacientes DFEH	Escapulodesis	Ninguna	49 meses (rango 1-7 años)	Arcos de movimiento del hombro, pruebas de función pulmonar	Ganancia promedio en la abducción activa de 28° -pasó de 63° a 91°- (SD 20°) y en la flexión de 40° -pasó de 56 a 96°- (SD 20.6°). El volumen espiratorio forzado al primer segundo disminuyó en promedio 14.4% (DE 8,7) y la capacidad vital funcional disminuyó 21% en promedio (DE 8,7)	1 paciente presentó punción pleural que requirió sonda a tórax, 1 tuvo lesión de plexo braquial y 1 presentó no-unión y requirió ser reintervenido, en 3 pacientes los alambres se rompieron y 1 tuvo fractura costal por estrés
Tawil	2010	Guía de práctica clínica	Distrofia DFEH	Fijación escapular con tornillos, alambre, placa, injerto óseo. Antes de la cirugía fijar manualmente la escápula para evaluar cualitativamente la posible mejoría	No aplica	No aplica	No aplica	Recomendación: Efectiva en mejorar la función del hombro cuando el paciente tiene fuerza residual "razonable" en el miembro superior	Ruptura del material de fijación, lesión del plexo braquial

28. Cirugías de alargamiento tendinoso vs tratamiento expectante

¿En pacientes con distrofia muscular con o sin ambulación con contracturas articulares, las cirugías de alargamiento tendinoso comparadas con tratamiento expectante, mejoran la calidad de vida y la independencia funcional en actividades de la vida diaria básicas e instrumentales, disminuye el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces evaluados	Resultados	Complicaciones
Harvey	2002	Revisión sistemática	Sujetos sanos sin contracturas significativas en articulaciones que no estuvieran afectadas por trauma, cirugía o enfermedad. Ninguno de los estudios examinó el efecto de estiramiento en pacientes con contracturas clínicamente significativas	Ejercicios de estiramiento, con duración entre 3 a 20 minutos por día, con una media de 8 sesiones de tratamiento (rango: 3 a 56) durante 21 días (rango: 3 a 42). Ningún estudio cuantificó la intensidad del estiramiento	Todos los estudios incluidos tenían un grupo de no estiramiento		Arcos de movimiento	Los estudios de calidad moderada de la revisión sugieren que el estiramiento regular aumenta los arcos de movimiento (aumento medio del arco = 8°; 95% CI 6°-9°) por más de un día después de terminar el estiramiento y que los efectos de este son mayores en músculos sin extensibilidad limitada.	

Katalinic	2010	Revisión sistemática	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Evidencia moderada de alta calidad que indica que los estiramientos no tienen beneficios clínicos importantes inmediatos (Diferencia media 3 °; 95% CI 0-7) , a corto plazo (Diferencia media 1 °; 95% CI 0- 3) o a largo plazo (Diferencia media 0 °; 95% CI -2 a2) en la movilidad articular, y que no genera efectos clínicos importantes en dolor, calidad de vida, limitación en la actividad o restricción en la participación	
Skalsky	2012	Revisión de tema	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	En esta revisión de tema se admite que no existe evidencia suficiente para las intervenciones destinadas a mejorar los arcos de movimiento, además que las contracturas pueden ser inevitables en algunas enfermedades neuromusculares y que las contracturas fijas requieres liberación quirúrgica	
Bushby	2010	Guía de práctica clínica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Recomiendan estiramientos activos, activos-asistidos o pasivos realizados 4-6 días por semana, para cada grupo muscular o articulación afectada. Durante la fase no-ambulatoria del paciente recomiendan además estiramientos de los miembros superiores con énfasis en los flexores de la muñeca y los dedos, codo y hombro. Mencionan la corrección quirúrgica de la contractura en los Aquiles, en menor grado para las rodillas (cuando la contractura en flexión sea >15°)y que la respuesta en caderas es pobre. Las cirugías para recuperar la ambulación las consideran generalmente inefectivas e inapropiadas	
J. Forst	1999	Serie de casos	230 pacientes con DM de Duchenne	liberación bilateral de cadera y rodilla, aponeurectomía de banda iliotibial y alargamiento del tendón de Aquiles	Evolución natural de la enfermedad	5.4 años (SD 2.75, 0.25–9.01).	Hammersmith motor ability score, Escala de Vignos, CIDD (Council of Investigation of Duchenne Dystrophy) grados para miembros inferiores	Se obtuvo una liberación significativa de las contracturas (P, 0.001). La pérdida de la función de marcha ocurrió en el grupo control a una edad promedio de 9,29 años (5.85–13.63, SD 1.98) y en el grupo operado a una edad promedio de 10,55 años (8.17–14.39, SD 1.76). Esto muestra que la cirugía precoz de los miembros inferiores lleva a una prolongación de la marcha independiente de 1,25 años en promedio (P<, 0.05)	Reportan formación de queloides pero no dan la cifra

Griffet	2011	Serie de casos	20 niños con DM: 17 con Duchenne, 2 con congénita y 1 con muscular progresiva	Tenotomía de fascia lata, recto anterior y sartorio, tenotomía de isquiotibiales y gracilis, y alargamiento o tenotomía del Aquiles con o sin transferencia del tibial posterior	No	7,4 años en promedio	Arcos de movimiento	Mejoría en los arcos de movimiento articulares	Un paciente presentó hipoestesia en el arco del pie que resolvió y otro paciente presentó infección superficial en el sitio de incisión. Un paciente falleció inmediatamente después de una cirugía de rodilla
Manzur	1992	Estudio aleatorio	20 pacientes con DM de Duchenne que aun caminaban	Cirugía de liberación abierta del sartorio en la cadera, la cabeza superficial del recto femoral, y el tensor de la fascia lata, además alargamiento del Aquiles y, en caso necesario de los isquiotibiales si hubiera contractura en flexión de la rodilla	El grupo control fue con estiramientos pasivos diarios realizados por los padres luego de demostración por fisioterapeuta, del Aquiles, banda iliotibial y flexores de caderas	al menos 12 meses luego de la cirugía	Tiempo para caminar 28 y 150 pies, fuerza muscular con la Medical Research Council Scale, mimoetría de 5 grupos musculares en los miembros inferiores y 2 en los superiores. Maniobra de Gowers cronometrada, Puntaje de Capacidad motora (basado en 20 actividades), medición de contracturas y análisis de marcha	A los 12 meses el arco de movimiento del tobillo fue mayor en los niños que tuvieron una cirugía precoz (WMD3.00; 95%CI 1.55- 4.45). En el seguimiento a dos años 5 de 6 niños evaluados presentaron recurrencia de la contractura. A los 12 meses las pruebas funcionales cronometradas favorecieron el grupo control (tiempo para caminar 28 pies; WMD 0.70; 95% CI 0.35 -1.05; tiempo para caminar 50 pies WMD 3.40; 95% CI 0.94 -5.86; tiempo para pararse desde supino WMD 1.40; 95% CI 0.54 - 2.26) El Puntaje de capacidad motora a los 12 meses no fue diferente en ambos grupos. (WMD 0.00; 95% CI -0.83 - 0.83)	Se reportó hinchazón en el sitio de la tenotomía del Aquiles en uno de los pacientes asignados al grupo quirúrgico. No se reportaron en el grupo control
Vignos	1996	Serie de casos	Grupo 1: 28 pacientes tratados sin ortésis ni cirugía. Grupo 2: 17 pacientes tratados con ortésis rodilla tobillo pie. Grupo 3: 99 operados para alargamiento del Aquiles y banda iliotibial, seguidos de ORTP para marcha	144 pacientes con DM de Duchenne	No aplica	8.9 +- 4.8 años rango 1,2 a 25,6 años.	Función de miembros inferiores medida con pruebas cronometradas de marcha y subir escalas, así como la capacidad de realizar actividades de la vida diaria. La clasificación funcional tenía un rango desde 1 podía caminar y subir escalas sin asistencia hasta 9 paciente confinado a silla de ruedas o a la cama. Arcos de movimiento pasivos	No hubo diferencias en el intervalo entre la pérdida de la capacidad de caminar y subir escalas y la aplicación de ortésis entre los grupos 2 y 3. Los pacientes operados tuvieron una contractura media de 2 +- 4.7° (rango 0 a 15°) comparado con 8 ± 13.1° (rango 0 a 30°) para el grupo de solo ortésis, diferencia que no fue significativa. Tampoco hubo diferencia entre estos dos grupos con respecto a la capacidad de caminar o pararse con ortésis	No reportadas

Smith	1993	Serie de casos	29 niños con DM de Duchenne sometidos a tenotomía subcutánea de cadera, rodilla y tobillo a una edad promedio de 10 2/12 años.	Tenotomías en cadera, rodilla y tobillo	25 pacientes con DM de Duchenne que declinaron ser operados	3 9/12 años en promedio	Capacidad de bipedestación, marcha, arcos de movimiento	Los operados continuaron caminando con ortésis largas hasta una edad media de 12 8/12 años y parándose hasta los 13 5/12 años, comparados con el grupo no operado cuya media fue 10 y 10 2/12 años, respectivamente. En el grupo operado las contracturas mejoraron en 49% en cadera, 58% en rodilla y 100% en tobillo	
Halbertsma	1994	Estudio casos y controles	14 sujetos sanos	Ejercicios de estiramiento	No intervención		Elevación instrumental recta de la pierna	El estudio concluyó que los ejercicios de estiramientos no hacen que los isquiotibiales acortados sean más largos o menos rígidos, sino que solo influencia la tolerancia al estiramiento	no
Halbertsma	1999	Diseño de medidas repetidas	17 sujetos sanos				La fuerza de elevación, el arco de movimiento, el ángulo pélvico femoral, la primera sensación de dolor y la electromiografía de los isquiotibiales	Luego de 5 pruebas de estiramientos pasivos no se encontró diferencia significativa en las variables de rigidez o extensibilidad muscular pasiva (p>.05). El efecto agudo del estiramiento pasivo repetido de unos isquiotibiales cortos es despreciable	
Bach	1991	Serie de casos	13 pacientes con DM de Duchenne: 7 operados cuando aun caminaban y 6 cuando estaban a punto de perder capacidad de marcha	Cirugías de alargamiento tendinoso				La prolongación de marcha sin ortésis luego de la cirugía fue en promedio de 0,8 años mayor que la predicha para el grupo total y de 0,93 años para el grupo tratado en forma más precoz en comparación con 0,63 años para aquellos tratados en forma usual. El número de caídas disminuyó significativamente (de 84 a 1 por mes (p<0.05) posoperatoriamente) pero la velocidad de ambulación para recorrer 10 yardas pasó de 10.2 seg a 12.1 seg	
Alemdaroglu	2013	Estudio retrospectivo en una serie de 127 pacientes	127 pacientes, de estos 96 usaban ortésis, y de estos 64(70.3 %) tenían DMD					Las OTP de uso nocturno no son efectivas para mejorar la capacidad funcional de los niños con enfermedades neuromusculares, aunque protegen de contracturas del tobillo y mejoran la marcha y el equilibrio	

Tratamiento con dispositivos

29. Uso nocturno de dispositivos de presión positiva

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos o el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocian con un aumento en la aparición neumotórax y de hemorragia de tráquea, a un año?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad	Observaciones
Ward	2005	Ensayo clínico con asignación aleatoria	Pacientes con enfermedad neuromuscular confirmado por biopsia y análisis genético o clínico Incluyeron pacientes con capacidad vital menor que 50% del predicho, síntomas de hipoventilación nocturna como pobre calidad del sueño, cefalea matutina, despertar con falta de aire, presión arterial de CO_2 normal en el día. De los 48 se confirmo la hipoventilación nocturna, con hipercapnia diurna se observaron 19 (8 con distrofia muscular de Duchenne) pacientes que inmediatamente fueron a ventilación no invasiva nocturna, y los 26 con normocapnia, 12 fueron al grupo de intervención (2 DMD) y 14 al control. (3 con DMD)	Uso de ventilación no invasiva nocturna en pacientes con hipoventilación nocturna sin falla ventilatoria diurna. La ventilación no invasiva se hizo con el BiPAP ST. El equipo fue ajustado a la necesidad del pacientes para normalizar la saturación de oxigeno y la TCO_2, la marcara fue nasal o en cara según la comodidad y acoplamiento del pacientes. No se usó oxigeno suplementario	No uso de dispositivo	24 meses, con revisiones cada 6 meses	El desenlace media de $TCC02$ fue usado para calcular el tamaño de muestra. Calidad de vida SF36 (no claro en resultados)	No se encontraron grandes diferencias en el grupo que estaba en ventilación no invasiva nocturna por hipoventilación nocturna sin haber presentado falla ventilatoria diurna respecto al desenlace de gases arteriales en el día y la noche y calidad de vida, por ejemplo la media de saturación de oxigeno incremento en el grupo de ventilación +2,97 (2,57%), pero no en los controles (-1,12 (2.02% IC95%)-0,69 a-7,5). De los 12 sin ventilación nocturna, 10 terminaron los 24 meses de seguimiento y ninguno presento crisis aguda, y solo 1 permaneció sin necesidad de ventilación no invasiva por 24 meses; de los 14 en el grupo con ventilación, finalizaron los 24 meses 12 pacientes, de estos 2 presentaron crisis aguda que requirió ventilación de emergencia pero no habían permitido iniciar la ventilación no invasiva, y 9 continuaron con ventilación, uno no permitió el inicio de ventilación. Sin embargo no se dan los resultados a parte según la enfermedad, así que no sabemos lo que ocurre específicamente en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne	Si el paciente del grupo control presentaba hipercapnia diurna, empeoraban los síntomas de hipoventilación nocturna, sufría más de 3 infecciones respiratorias por año, falla en el desarrollo en niños, descompensación respiratoria aguda que requería hospitalización, se pasaba inmediatamente a grupo ventilación. También se iniciaba ventilación inmediatamente si el paciente tenía una $PaCO_2$ mayor a >6,5kPa.	

Raphael	1994	Ensayo clínico con asignación aleatoria	Pacientes con DMD 70	Al menos 6 horas de ventilación con presión positiva intermitente y tratamiento convencional	Tratamiento convención con ventilación con presión positiva nocturna	Media de seguimiento de 52 meses	Supervivencia hipercápnica, reeducación de la capacidad vital forzada del 20% respecto al valor inicial	A los 52 meses de seguimiento 8 pacientes del grupo intervención y 2 del grupo convencional murieron. Log Rank 0,05. No diferencia en hipercapnia, ni reducción capacidad vital forzada del 20% respecto al inicial, ni necesidad uso ventilación mecánica	No reportaron efectos secundarios	Hubo dificultad del cegamiento
Guillemi-nault	1998	Intervención no experimental	Tres pacientes con DMD entre 12 a 14 años. Uno de ellos con puntaje Epworth al inicio 15 puntos; saturación de oxígeno 86 a 87%. Test de latencia multiple entre 7 y 9,25minutos	Dispositivos de presión positiva Binivel BiPAP por mascara nasal	No hubo comparación	Tiempo medio de seguimiento 3,5 años de 30 meses a 5 años	Cambio en puntaje de escala Epworth puntaje, saturación de oxígeno. Test de latencia múltiple.	Cambio en puntaje de escala Epworth puntaje de 9 a 12	No se reportaron	No fue una selección al azar, hay sesgo de selección
								saturación de oxígeno 91 a 95%		No claro otras diferencias en tratamiento además de la ventilación, como esteroides. No ciego a intervención pero muy difícil que fuera así. Se perdió 1 de los 3 pacientes
								Test de latencia múltiple 9 y 10 minutos.		
Bach	2011	Cohorte, revisión historias	99 pacientes con DMD remitidos al centro de referencia de New Jersey que se les inició con NIV nocturna y cuando presentaron hipoventilación, se les inició NIV continua con dispositivo oral diurno y tos asistida mecánicamente en casa con oximetría, 8 venían con traqueostomía y lograron ser decanulados dos iniciaron la NIV continua con dispositivo oral y tos asistida y los otros seis pudieron continuar con NIV nocturna junto con 13 que siempre desde la llegada al centro estuvieron con NIV nocturna			Hasta por 40 años	Supervivencia	En total requirieron por 7,4+ 6,1 años, la NIV continua con dispositivo oral y tos asistida mecánicamente 26 de los pacientes se volvieron dependientes pero no requirieron hospitalización. 8 Pacientes que debieron ser llevados a traqueostomía pudieron volver la NIV con dispositivo oral, 31 pacientes que no se pudieron destetar del ventilador se extubaron y pasaron a NIV continua con tos asistida mecánicamente Murieron 67 pacientes, 8 de falla cardiaca que había ocurrido sin iniciar ventilación, entre los 59 que habían muerto habiendo recibido cualquier tipo de ventilación 34 probablemente de origen cardíaco, 14 probablemente respiratorio y 19 de etiología desconocida		Para los autores entre las limitaciones esta la confirmación de la muerte por autopsia, y la imposibilidad de hacer este estudio de forma asignación aleatoria por la conocida efectividad de la NIV continua, consideran por consenso que la NIV podría usarse a largo plazo si se necesita, manteniéndola por 25 años en algunos pacientes

Ishikawa	2011	Reporte de casos Observacional	227 pacientes que consultan al centro de referencia en Japón	Ventilación no invasiva	Ventilación invasiva de 1984 a 1991, no ventilación hasta 1984	Antes de 1984 (no claro cuánto) hasta 2010	Supervivencia	De los 56 pacientes que pertenecían al grupo sin tratamiento permanecieron vivos una media de 18,6±2,9, en el grupo de ventilación invasiva en los 21 el tiempo de muerte fue 28,1± 8,3; en el grupo de NIV de los 88, 50% sobrevivió 39,6 años, log Rank p 0,0002 para NIV con tos asistida comparado con traqueostomía, y ventilación invasiva con no tratamiento p0,0001, la supervivencia del 50% de los que recibieron ventilación no invasiva 28,9 años y de los que no recibieron tratamiento fue de 18,1años.		Considerando los autores que la NIV con tos asistida por médicos y terapistas entrenados presenta una mejor sobrevida. Una de las limitaciones del estudio es que no se tiene claridad en el uso de esteroides, ni nutrición ni manejo de escoliosis, ni uso de antibióticos, y el uso de medicamentos cardio protectores solo se dio en el último periodo y si bien la gran mayoría de pacientes tenía el diagnóstico con análisis de DNA y/o biopsia esto no ocurrió desde 1964 hasta 1988. El motivo de muerte no se confirmó por autopsia
Eagle	2007	Reporte de caso, revisión retrospectiva	100 pacientes, que están en la cohorte de Newcastle, 93 con diagnóstico confirmado molecular, 7 por biopsia de familiar afectado pues ya habían fallecido. Cirugía espinal si escoliosis en 6 meses más de 20° ángulo de Cobb. Desde los 10 años ecocardiografía	Ventilación, que consideraban si el pacientes tenia hipoventilación nocturna o Capacidad vital forzada 0,6L, c	Cuidado estándar, no explicito uso esteroides	Hasta 40 años	Supervivencia	La edad media de pérdida de la ambulación fue 9,42 años, cirugía 14 años y ventilación a los 17,4 años entre los que tenían cirugía espinal y 18,,2 quienes no tenían cirugía espinal. Hubo correlación de la edad de pérdida de la ambulación con la de la ventilación y la de la muerte, una correlación positiva, con p=0,01 y p=0,02 respectivamente. Los pacientes con cirugía espinal y recibían ventilación la media de sobrevida era 30 años y en quienes si se ventilaban pero no tenían cirugía de 22,2años. Se hizo una regresión de Cox tratando de modelar estas relaciones pero no es claro que variables usaron para ajustar el modelo, encontraron un HR para ventilación de 3,98 y para edad de perdida marcha 0,73, y para cirugía espinal de 2,91, no es claro si se ajustó por la presencia de cardiomiopatía, por eso es difícil considerar estos HR	Cirugía de escoliosis no se reportaron muertes perioperatorias, 18 en todo el tiempo presentaron infección y dos sangrado digestivo por uso antiinflamatorios dos dolor crónico	

Toussaint	2006	Reporte de casos	42 pacientes con distrofia entre 15 y 33 años Se consideró como hipoventilación diurna la incapacidad de respirar completamente sin asistencia en un día entre dos noches con NIV nasal efectiva	Ventilación con presión positiva intermitente diurna con dispositivo para la boca con tos asistida para mejorar esta hipercapnia diurna, como un tratamiento que complementaba la NIV con presión positiva nasal intermitente que les permitía estar compensados de la hipercapnia nocturna	Solo NIV con presión positiva nasal intermitente que les nocturna.	20 años	Capacidad vital, tensión transcutánea de CO_2, y la supervivencia	La media de sobrevida fue 31 años, la tasa de sobrevida fue de 88, 77, 58 y 51%, luego de 1,3,5 y 7 años respectivamente. La capacidad vital permaneció estable por 5 años, los síntomas disminuyeron. No se presentaron efectos adversos. Se excluyeron tres pacientes del análisis por la necesidad de traqueostomía por tos inefectiva, y los que tenían disfunción bulbar. También consideraron la mejoría de síntomas con un cuestionario de 7 preguntas una de ellas era la disnea, el puntaje de 0 era para los asintomáticos, el puntaje al inicio era 3,2+1,6 y al año 0,8+1.1, pero no se presentan los datos del síntoma disnea aparte. Pt CO_2 (8,17+2,22 AL FINAL 5,78+0,73 kPa)5 pacientes murieron por falla cardíaca, dos de muerte súbita, tres de falla respiratoria aguda Encontraron que la tos asistida fue efectiva en aproximadamente 80% de los pacientes en quienes la tos con técnicas manuales es inútil. Para los 11 pacientes que murieron l fracción de eyección izquierda media fue de 37+10 seis meses antes de fallecer	Un paciente con traqueostomía en un episodio de falla respiratoria y falleció de hemorragia traqueal, por esta 3 meses después. Fatiga y pérdida del dispositivo.	El sistema de autosoporte en el dispositivo oral evito la fatiga y pérdida de este
Eagle	2002	Reporte de casos centro remisión Newcastle	En el centro de musculo de Newcastle entre 1967 y 2002 se atendieron 197 pacientes, deciden la ventilación según el seguimiento luego de los 7 años, con revisión de la capacidad vital forzada, cuando llega a 1,25 litros se hace oximetría en casa cada 3 a 6 meses. , síntomas, infecciones, apetito y pérdida de peso	En el grupo de pacientes desde 1990 se inició ventilación nocturna	No recibir asistencia ventilatoria por el momento del tiempo	Varió según el ingreso del paciente al centro de Newcastle	Supervivencia	El grupo que no recibió asistencia ventilatoria la sobrevida fue 19,29 años (IC95% 18,61-19,97años) y para el grupo que fue ventilado fue de 25,3 años (IC95% 23,11 a 26,58 años);Documentaron la muerte de 134 que no habían ventilado y de 24 que habían ventilado y de esos 15 seguían vivos al momento de publicar el artículo, y 3 pacientes que seguían vivos pero habían recibido ventilación mecánica		Se debe considerar que estos pacientes son de décadas distintas con cambios en el cuidado como la vacunación las técnicas de terapia respiratoria, y no se aclaro totalmente en el estudio como controlar el uso de esteroides como variable que puede alterar la relación de la supervivencia con la ventilación

Gómez-Merino	2002	Observacional	31 pacientes en el grupo con ventilación intermitente con presión positiva sin el protocolo, 34 pacientes usuarios del mismo sistema de ventilación pero tiempo completo en el protocolo de tos asistida mecánicamente.	Pacientes con ventilación con presión positiva no invasiva intermitente en el protocolo de tos asistida mecánicamente	Pacientes con ventilación con presión positiva no invasiva intermitente	Media de 5,4 ± 4 años.	Prolongación de la vida considerando prolongación de la vida desde el momento en que el paciente necesitaba ventilación completamente con traqueostomía mas de 16 horas día, con limitación de la tolerancia respiratoria libre de ventilador manifestada por dificultad y disminución de los gases sanguíneos, obligando al paciente a volver al ventilador	El log Rank de la comparación de la supervivencia del grupo en el protocolo y sin el protocolo fue p=0,0000. Evidenciado en que los 31 pacientes con ventilación intermitente con presión positiva pero sin el protocolo murieron 20 de causa respiratorio y 7 de causa cardíaca, comparado con ninguno de los 34 pacientes que eran usuarios del mismo sistema de ventilación pero tiempo completo en el protocolo de tos asistida mecánicamente, tres murieron de falla cardíaca	Reportan que preguntaron por incomodidad al usar la técnica de tos o los dispositivos.	Ninguno de los pacientes había recibido esteroides, lo que dificultaría la aplicabilidad en este momento que la mayoría de los pacientes los reciben. Pero ayuda a subsanar esta que es la falencia de los otros estudios, pero solo se puede hablar del beneficio del protocolo de tos, no de la ventilación
McKim	2013	Reporte de casos Observacionalrevisión historias	Revisión de la historia clínica de 23 pacientes de esos 4 no habían requerido ventilación mecánica y 7 continuaban con NIV nocturna sola, con los 12 restantes hicieron el estudio, con programas para ventilación en casa	Ventilación mecánica no invasiva NIV 24 hora con dispositivo oral Es importante considerar que en las noches la NIV era con dispositivos binivel BiPAP o ventiladores ciclados por volumen,	Ventilación invasiva con traqueostomía	Pacientes que habían consultado por 15 años al centro de referencia de Otawa	Medición del CO_2	La media de sobrevida del grupo que había usado NIV 24 horas con el dispositivo oral en el día y el nasal en la noche fue de 5,7años (0,17 a 12 años, media 5,3 y mediana 3,5), de estos 12 pacientes 2 murieron, uno a los 3,75 años y otro a los 4 años de usar el dispositivo en el día, uno por deshidratación síntomas gripales y se negó a ir al hospital, y otro con neumonía bilateral que inicialmente se negó a ir al hospital este último paciente tenía falla hipoxémica pero $PaCO_2$ normal indicando ventilación alveolar normal	No reportaron hemorragia traqueal, pero no claro si no ocurrió.	Las recomendaciones e instrucciones eran iguales para todos los pacientes en el protocolo de ventilación en casa del centro de referencia. La media de edad y capacidad vital a la que los 12 pacientes iniciaron la NIV fue 17,8+ 3,5años y de 0,9+ 0,4litros, esta misma medida al momento de usar la NIV todo el día con dispositivo oral fue de 19,8+3,4 años y de 0,57litrosNo observamos una clara referencia en el estudio al uso de esteroides lo que podría dificultar la aplicabilidad. En el estudio reportan gran cantidad de datos perdidos, y sumado a la dificultad en hacer comparables a los pacientes en todo se limita la aplicabilidad del estudio

31. Dispositivos de ventilación en pacientes con distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a aparición de neumotórax ni a hemorragia de tráquea a un año?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad
Nugent	2002	Cohorte retro y prospectiva	16 pacientes con diagnóstico de distrofia miotónica	VNI en pacientes con síntomas de falla respiratoria e hipercapnia (o descompensación respiratoria aguda). Se aplico a 13 pacientes	Gases arteriales	Evaluación al dejar instaurado el equipo y re-evaluación posterior variable: Recolección de 1989 a 1997, reevaluados en 1997	PaCO2, SaO2, PCO2 nocturno, función respiratoria en espirometría, QOL en SF-36, somnolencia y calidad de sueño subjetivas	Promedio de caída de $PaCO_2$ de 64.3 a 53.8 mmHg ($p < 0.05$), ascenso de PaO_2 de un promedio de 53.0 to 65.3 mmHg ($p < 0.05$). En la re-evaluación: Promedio de $PaCO_2$ de 52.4 mm Hg y PaO_2 de 59.0 mm Hg. Saturación de oxigeno promedio en la noche paso de 80.5 to 90.3% ($p < 0.001$) y se mantuvo por encima de 90.4% , mientras que la PCO_2 transcutánea durante la noche cayó de 59.3 a 41.4 mm Hg ($p < 0.05$) y en el seguimiento se mantuvo en 43.7 mmHg. (Wilkonson signed rank test). No hubo cambio en espirometría, no reportan datos cuantitativos de calidad de vida, disminución de somnolencia ni mejoría del sueño	No reportan neumotorax ni hemorragia traqueal. Refieren obstrucción nasal, dificultad para dormir con el equipo y falta de mejoría de la somnolencia diurna
Guillemi-nault	1998	Cohorte observacional	20 pacientes con enfermedades neuromusculares, 6 de ellos con distrofia miotónica	Polisomnografía para detectar apneas hipopneas hipoventilación alveolar		30 meses a 5 años	Somnolencia subjetiva y objetiva, gases arteriales	Epworth bajó de una media de 15,6 a una media de 10,2. Latencia al sueño pasó de una media de 7,136 a una media de10,7) postratamiento. La saturación de oxigeno ascendió de una media 82,3% a una media de 91,3%	No reportan efectos adversos
López Esteban	2000	Cohorte observacional	11 pacientes con distrofia miotónica	Polisomnografía nocturna	Detección de apneas, hipopeneas o ventilación alveolar	No aplica	Determinación de necesidad de VNI según hallazgos de PSG	En 6 pacientes se indico VNI, von PSG se pudo determinar el momento de iniciar la VNI	No reportan

32. Terapia respiratoria en distrofia muscular de Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, hacer terapia respiratoria comparada con no hacerla, reduce la mortalidad y la frecuencia de infección respiratoria y mejora la calidad de vida y la disnea en un año?

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Población	N
Lo Mauro	2010	Italia	Casos y controles	DMD/Controles	66/21
Brunherotti	2007	Brasil	Serie de casos	DMD	26
Laub	2006	Suecia	Transversal	DMD/pacientes con otras enfermedades neuromusculares	35
Gauld	2004	Australia	Serie de casos	DMD	47
Phillips	2001	UK	Cohorte	DMD	58
Hukins	2000	Australia	Serie da casos	DMD	28

Rehabilitación

33. Ejercicio terapéutico

¿En pacientes con distrofia muscular el ejercicio de fortalecimiento excéntrico, isométrico, isotónico o el aeróbico comparado con el cuidado usual, mejora la independencia funcional en actividades diarias (básicas e instrumentales) a uno y tres años?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad
Gianola	2013	Revisión Sistemática	242 pacientes: 52% con distrofia facioescapulohumeral, 32% distrofia miotónica y 16% con Duchenne	Variable: ejercicios de fortalecimiento, estiramiento, aeróbicos, equilibrio, bicicleta	Ninguna intervención, o cuidado usual sin hacer ejercicio	12-52 semanas	Fuerza muscular, resistencia	Mejoría no significativa en la fuerza muscular (DM= 4.18, 95% CIs - 2.03 to 10.39; p = 0.91), en las capacidades motoras o en la resistencia (DM= 0.53, 95% CIs –1.11 to 0.05; p = 0.26)	Fatiga: No aumento de la fatiga

Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas

34. OTP y ORTP vs tratamiento expectante

¿En niños con distrofia muscular que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la ortésis tobillo-pie (OTP) o la ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) comparadas con el tratamiento expectante, son más efectivas para preservar la capacidad de caminar de forma independiente y mejorar la calidad de vida a uno y tres años?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces efectividad	Resultados efectividad	Desenlaces seguridad /efectos secundarios	Observaciones
Bakke	2000	Revisión sistemática de la literatura sobre efectividad de KAFO en DMD	30 artículos describiendo 35 estudios. 9 estudios fueron seleccionados se incluyeron 526 pacientes, de estos 484 tratados con ORTP. Los niños tenían entre 6 y 17 años	Ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) - en inglés: Knee-ankle-foot orthosis (KAFO). 4 tipos de ORTP fueron incluidas: 1. ortésis largas "fuertes", con barras dobles, bloqueo de rodilla y limitación en movimiento de tobillo; 2. Banda proximal en cuero, soportes isquiáticos, bloques rodillas, ligera flexión de rodillas; 3. ortésis larga en acero con resorte en la rodilla y Angulo ajustable en el tobillo y 4. Ortésis larga. Las cointervenciones incluyeron ejercicios de movilidad activa y pasiva, férulas nocturnas y ayudas para la marcha. procedimientos quirúrgicos como liberación de la banda iliotibial o fascia lata, alargamiento del tendón de Aquiles, tenotomía del tendón de Aquiles, liberación de flexores de la cadera, recto femoral, sartorio, trasferencias del tibial posterior y liberación del tensor de la fascia lata. Muchos pacientes tenías cirugía de los miembros inferiores, especialmente sobre el tendón de Aquiles. Los períodos de entrenamiento estuvieron en un rango de 17 días a 56 días y la duración del uso de ortésis iba de 14 horas a la semana a todo el día	La diversidad de resultados en términos de marcha (ambulación) hace difícil resumir y comparar los resultados e todos los estudios. Los estudios diferían en la información con respecto al tipo de ortésis usada, los procedimientos quirúrgicos realizados, la duración de los periodos de entrenamiento, la duración del uso de ORTP y generalmente las intervenciones se describieron pobremente		Hubo gran variedad de desenlaces: la mayoría reportó el efecto sobre la marcha (pero la definición de marcha fue muy vaga). Los desenlaces incluyeron: no uso de silla de ruedas de 1 a 3 años, marcha independiente (posibilidad de pararse sin soporte y caminar sin asistencia), marcha asistida (incapacidad de ma ntener el equilibrio al estar de pie y caminar, pero puede caminar con alguna ayuda), capacidad de estar parado (bipedestar) y efecto del tratamiento sobre las contracturas y la escoliosis	El porcentaje de éxito de tratamiento fue calculado para 8 estudios. El porcentaje a un año fue de 75.1, a dos años de 47.9 y a los 3 años de 24.3. El tiempo de marcha independiente fue de 24 meses, la capacidad de marcha asistida fue de 36.2 meses y la capacidad de bipedestar fue de 50.5 meses. La media para marcha independiente (según 7 estudios) fue de 24 meses (rango 19.2 a 32.6), la media de marcha asistida (según 3 estudios) fue de 36.2 meses (rango de 0 a 90), la media para la capacidad de pararse (según 2 estudios) fue de 50.5 meses (rango de 31.5 a 58.6). No se pueden sacar conclusiones de las contracturas y la escoliosis debido a que la progresión de las contracturas se expresó de manera muy diferente en los estudios. La calidad de los estudios es pobre. El uso de ORTP puede prolongar la marcha asistida y la bipedestación, pero es incierto si puede prolongar la marcha funcional. Los niños que más se benefician son los que tienen menor velocidad en su deterioro y que son capaces de tolerar las cirugías y están bien motivados		

Hyde	2010	Ensayo clínico aleatorio prospectivo	27 pacientes con DM de Duchenne	Estiramiento pasivo más férula nocturna	Estiramiento pasivo del tendón de Aquiles, flexores de cadera y rodilla y banda iliotibial, realizado por los padres 10 veces al día	32 meses	Fuerza muscular, contracturas (goniometría), escala de habilidad motora, caminada de 10 m cronometrada, signo de Gowers cronometrada	En el grupo de férula más estiramientos se perdieron 9 pacientes para el seguimiento 12, y en el de solo estiramiento se perdieron 7 pacientes, luego de hacer una conversión logarítmica de los resultados, concluyen que el grupo de férula más ejercicio presentó un retardo del 23% anual en el desarrollo de contracturas comparado con el grupo de solo estiramiento p=0.0003. Los otros desenlaces no mostraron diferencias estadísticamente significativas	No se reportaron	
Kinali	2007	Serie de casos de 123 niños con DMD	96 de 123 (78%) usaron KAFOs	Evaluación del uso de ORTP en relación con la aparición y severidad de escoliosis)	No		Relación entre ORTP y escoliosis	Edad y pérdida de la marcha estuvo inversamente relacionada a la severidad de la escoliosis a los 17 años (p <0.005). Hay una relación positiva entre la edad de inicio de la escoliosis y la edad en la que se pierde la marcha independiente (r = 0.43, p < 0.0001) o con ORTP (r = 0.46, p <0.0001). hay una relación inversa entre la severidad de la escoliosis a los 17 años la edad de pérdida de la marcha independiente (r = -0.33, p < 0.003) o en KAFO (r = - 0.39, p < 0.001, n =96) y la pérdida de pararse (r = - 0.24, p < 0.03		El desenlace e en este artículo es escoliosis
Garralda	2006	Entrevistas con familias de niños entre 8–18 años con DMD se les aplicaron cuestionarios para ajuste psiquiátrico (SDQ for children; GHQ for parents)	17 padres y 9 niños	Aplicación de cuestionarios y entrevistas para medir satisfacción y ajuste psiquiátrico.	No		Percepción de los padres y riesgo psiquiátrico	Las familias experimentan la introducción de las ORTP como una señal de enfermedad y un resurgimiento de los sentimientos experimentados en el momento del diagnóstico. Sin embargo, la mayoría expresan una actitud positiva y 2/3 están satisfechos con el uso de las ORTP. hay un alto riesgo psiquiátrico en niños - 2/17 - (12% sobre un 10% esperado) y en los cuidadores - 7/17 (41% sobre un 20-30% esperado)		Este artículo debe servir para hablar de los efectos secundarios, decir que no los hay reportados y hablar de la satisfacción

35. Silla de ruedas

¿En pacientes con distrofia muscular con alteración de la marcha, el uso de silla de ruedas eléctrica comparada con la silla de ruedas manual, mejora la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), la calidad de vida y el funcionamiento ocupacional a uno y tres años?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces evaluados	Resultados	Complicaciones
Liu M	2003	Serie de casos	95 pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne en silla de ruedas Edad promedio= 15.9 años.	NO	NO	NO	*Tipos de deformidades de la columna *Frecuencia y localización del dolor *Habilidad para la propulsión de la silla de ruedas *Actividades de la vida diaria *Problemas con el cuidador	*La edad y estadio de la enfermedad fue mayor en quienes usaban silla de ruedas eléctrica comparada con la manual (13.9 ± 4.2.años vs. 18.4 ±4.5), estadío 5.8± 0.8 vs. 7.5 ± 0.6. p<0.05) *Actividades de la vida Diaria: 1. Propulsión de la silla de ruedas: descripción de patrones en la propulsión de la silla de ruedas 2. Para uso del baño: para el usar un orinal, la silla de ruedas debe tener un espaldar inclinado y asiento inclinado hacia adelante 3.El 10.5% presentaba problemas para la alimentación, por la presencia de la deformidad; quienes presentaban más dificultad se encontraban en el estadio 7 y 8, descrito por Swinyard	NO
Guerette	2005	Estudio descriptivo	Niños que requieren definir tipo de silla a emplear	*Es una encuesta elaborada por expertos *No se encuentra validada *País de origen: Estados Unidos *Realiza un análisis de las actividades desde el uso de la silla de ruedas					
Richardson	2009	Serie de casos retrospectivos entre Abril de 2007 a Marzo de 2000	29 pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne	NO	NO	Dos momentos de seguimiento en la entrega de silla de ruedas eléctrica: 1. Primeros 12 meses. 2. Entre los 12 y 24 meses	*Dificultades que encuentran los pacientes en el manejo de la silla de ruedas: 1. Debilidad 2. Dolor 3. Deformidades 4.Funcionalidad 5.Postura 6.Manejo de silla de ruedas 7.Ajustes a la silla de ruedas 4. Otros problemas médicos: riesgos de presión, escaras	*El 24% y 19% de los pacientes tenían problemas en el manejo de la silla de ruedas, durante el primero y segundo año de seguimiento, respetivamente *Al finalizar el estudio el 66% de los pacientes tenían 48 elementos de soporte para mejorar el uso de la silla de ruedas *Durante el tiempo del estudio, 13.7% (n=4) de los pacientes presentaron dificultades para comer y cambios de posición *Sugieren una silla de ruedas que tenga la posibilidad de inclinarse hacia atrás además una bandeja o mesa portátil para facilitar la alimentación	NO

Diego M.	2011	Revisión narrativa	Pacientes con Distrofia Muscular	Abordaje en rehabilitación: *Uso de silla de ruedas de acuerdo a las características clínicas
New York State Medicaid Wheeled Mobility Equipment, Seating and Positioning Component Guidelines	2008	Revisión narrativa	Pacientes que requieren uso de silla de ruedas	Determina los criterios para la prescripción de silla de ruedas tanto manual como eléctrica
RESNA October 2008	2008	Revisión narrativa	Niños que requieren silla de ruedas	Requerimientos fisiológicos para la movilidad: *Requerimientos para la deambulación *Requerimientos para el uso de silla de ruedas manual *Requerimientos para el uso de silla de ruedas eléctrica

Intervención Psicosocial

36. Estrategias de terapia familia e intervención psicológica

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, la intervención psicológica comparada con el cuidado usual, disminuye la ansiedad, la depresión y mejora la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, las estrategias de terapia de familia comparadas con el cuidado usual, disminuyen la ansiedad, la depresión y mejoran la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces efectividad	Resultados	Observaciones
Poysky	2009	Workshop que se centró en el ajuste familiar a la DMD. Financiado por Parent Project Muscular Dystrophy (PPMD)	15 participantes (clínicos y padres) de Canadá, Holanda, Reino Unida y USA	Reunión en Miami, abril 24 - 25, 2008. fue realizado ante la inquietud de padres y clínicos de que muchas familias no reciben un adecuado apoyo psicosocial después del diagnóstico	No	No aplica	Se hacen recomendaciones en el momento del diagnóstico (para padres y clínicos), para facilitar la adaptación (de los pacientes, de los padres, la salud emocional de los padres, los hermanos), los modelos cínicos usados	Ver recomendaciones	Son recomendaciones de expertos

Eccleston	2012	Revisión Sistemática	Padres de niños y adolescentes con enfermedades crónicas (condiciones dolorosas, cáncer, diabetes, asma, trauma cerebral, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedades de la piel o alteraciones ginecológicas). Se identificaron 35 RCTs, finalmente se incluyeron 26 estudios que incluían un total de 2723 participantes en los estudios, con edades menores de 19 años	Los datos fueron analizados para cada condición médica en todas las modalidades de tratamiento y en dos momentos diferentes: inmediatamente post tratamiento y en el primer seguimiento disponible. Las intervenciones analizadas fueron terapia cognitivo – comportamental, terapia de familia, terapia de solución de problemas y terapia multisistémica	Las intervenciones fueron comparadas con controles activos, controles en listas de espera o con el tratamiento usual. Se excluyeron estudios en los que la intervención era coaching para los padres, estrategias de promoción y prevención de la salud o tratamientos farmacológicos		La efectividad de los tratamientos se evalúo en los siguientes desenlaces: comportamiento de los padres, salud mental de los padres, discapacidad y comportamiento en el niño, salud mental del niño, síntomas del niño y funcionamiento familiar	Las terapias psicológicas que incluyen a los padres mejoran los síntomas de los niños para condiciones dolorosas inmediatamente posteriores al tratamiento. La terapia cognitivo comportamental en todas las condiciones médicas mejora significativamente los síntomas y la terapia de solución de problemas mejora el comportamiento de los padres y la salud mental de los padres inmediatamente posterior al tratamiento. Los autores concluyen que aunque no hay evidencia de la efectividad de las terapias psicológicas que incluyen a los padres en muchos dominios del funcionamiento para un gran número de enfermedades crónicas niños, hay buena evidencia sobre su efectividad para reducir el dolor en niños con condiciones dolorosas crónicas, también hay buena evidencia sobre la efectividad de la terapia cognitivo comportamental para mejorar los síntomas y de la terapia de solución de problemas para mejorar la salud mental de los padres, todos los efectos positivos son inmediatamente posterior al tratamiento, no hay efectos claros en el seguimiento	Se debe tener presente que la población incluida tenía enfermedades crónicas, pero no se incluyeron pacientes con distrofia muscular. Ante la poca evidencia en DM se decide incluir el reporte de resultados de este estudio
Fee	2011	Observacional	146 niños de 6 a 14 años (31% en silla de ruedas) con DMD, todos hombres y 68% de raza blanca	Los participantes interesados fueron contactados por teléfono para programar una evaluación neuropsicológica en la casa o en el hospital. Los niños completaron una batería de pruebas con el psicólogo y los padres completaron formatos de historia familiar y del desarrollo y cuestionarios sobre el desarrollo comportamental y emocional de los niños. Los cuestionarios fueron llenados por el cuidador primario	No hay grupo para comparar	No es un estudio con seguimiento	El ajuste psicosocial fue medido con el Child Behavior Checklist (CBCL). Las variables individuales fueron edad, uso de silla de ruedas, nivel de inteligencia. El soporte familiar se midió con the parent distress scale from the Parenting Stress Index— Short Form (PSI-SF). Para medir el soporte social se usó the Social scale from the CBCL	Tanto las variables familiares como sociales contribuyen significativamente con la variación en el puntaje del CBCL, mientras que los factores relacionados con la severidad de la enfermedad (edad, grado de compromiso físico y el CI verbal) no están asociados con el ajuste del niño. Se concluye que el incremento en las redes sociales y la disminución de los niveles de estrés en los padres contribuyen positivamente al buen ajuste del niño, mientras que el grado de severidad clínica no lo hace, por lo tanto brindar oportunidades para el soporte social y amigos y el ajuste de los padres puede ayudar en la resiliencia de los niños, asegurando que puedan vivir bien	El estudio no evalúa directamente ninguna intervención, se puede inferir que el soporte al niño y a la familia es importante por la asociación que hay entre las variables estudiadas y la resilinecia en los niños

Imura	2011	Estudio descriptivo						El soporte psicológico es crucial para los pacientes con DMD y sus cuidadores. La consejería individual es efectiva para la salud mental de pacientes con DMD. Es útil un grupo de soporte para las familias. El 70 % de los médicos consideran que los niños deben conocer de su enfermedad y muchos desean ser entrenados en la forma como deben comunicar esto a los niños	no hay más información de este artículo pues lo que hay se extractó del abstract, pues el artículo original está en idioma japonés
Gilgoff	1989	Estudio descriptivo	18 pacientes que llegan a la fase terminal de la enfermedad	Seguimiento a pacientes con asistencia ventilatoria, tuvieron soporte emocional por un psicólogo o por un miembro del equipo interdisciplinario.	Sin grupo control			A los pacientes se les entregó información explicando los problemas respiratorios en la DMD. 11 de los 15 a quienes se presentó esta información fueron capaces de tomar decisiones sobre sus vidas. 2 pacientes eligieron la muerte natural lejos del hospital y al lado de sus familias. A todos se les ofreció ayuda psicológica y solo un paciente la solicitó. se concluye que brindar una adecuada información es muy importante para ayudar a definir los planes de vida de los pacientes	Este artículo no menciona específicamente la efectividad de una intervención psicológica y se centra más en la información a pacientes con necesidad de cuidados respiratorios, pero destaca la importancia de dar una información adecuada para la toma de decisiones
Abi Daoud	2004	Casos y controles	42 padres	Entrevista telefónica			Depresión (The Depression Scale-Short Form and Distress Scale from the mental health section of the 1998-1999 National Population Health Survey)	Los padres de niños con DMD tienen más probabilidad de sufrir un episodio depresivo mayor que los padres del grupo control (P < 0.0001). También reportan significativamente más estrés que el grupo control. Los padres de niños con DMD también tienen menor autoestima (median = 18, interquartile range: 16-21 vs median = 20, interquartile range: 18-23, P < 0.0001) y menor dominio (median = 16, interquartile range: 12-20 vs median = 20, interquartile range: 17-22, P < 0.0001), cuando se comparan con los grupos controles. El sexo, estado civil de los padres, capacidad de marcha del niño, coeficiente intelectual y edad no están asociados con la depresión, estrés, autoestima y dominio, con dos excepciones: que el niño tenga más de 13 años se asocia con mayor estrés y los padres divorciados reportan menor dominio. 1/3 de los padres de niños con DMD está en riesgo de sufrir un episodio depresivo mayor, comparado con 4% en la población general	

Merry	2009	Revisión sistemática	Niños y adolescentes entre 5 a 19 años; quienes no tenían criterios diagnósticos para depresión, aunque podrían tener síntomas subclínicos de depresión	Programas de intervención educativos y/o psicológicos. Intervenciones secundarias y terciarias, incluyendo prevención de la recaída, y las intervenciones médicas para la depresión fueron excluidos del análisis	Placebo, cuidado usual, no intervención		La prevención de la depresión indica una reducción de los síntomas depresivos de acuerdo a una evaluación realizada pre y post intervención o una reducción de los síntomas iniciales depresivos, medidos por: Hay dos tipos de desenlaces: 1. Primarios: * Puntajes de depresión empleando cuestionarios y/o escalas validados, confiables en su uso en niños y adolescentes * Un sistema de diagnóstico reconocido, tal como DSM ó CIE 10 2. Secundarios: *Ajuste general *Función académica o del trabajo * Ajuste social *Estilo Cognitivo * Ideas suicidas	*Las intervenciones psicológicas fueron efectivas en comparación con la no intervención inmediatamente después de los programas, con una reducción significativa en las puntuaciones en las escalas de calificación de la depresión (DME= -0.26. (IC95 %) de -0,40 a -0,13) *Las intervenciones universales, no son efectivas (DME -0,21 IC del 95 %: -0,48, 0,06). Se informó de pequeños tamaños del efecto, éstos se asociaron con una reducción significativa en los episodios depresivos *En el estudio de Clarke 2001 , en el que el tamaño del efecto inicial de -0,46 se asocia con una diferencia de riesgo inicial de -0,22 y el NNT 5 *No hubo evidencia de la efectividad de las intervenciones educativas *Los Informes de la eficacia para niños y niñas fueron contradictorios *El análisis de sensibilidad de sólo los estudios de alta calidad no alteró significativamente los resultados *El único análisis que demostró heterogeneidad estadística significativa fue el análisis de subgrupos según el género que se observó variabilidad en la respuesta a diferentes programas para niñas y niños	
Reid	2001	Estudio cross-sectional o transversal	36 cuidadores y 32 adolescentes miembros de la Asociación de Distrofia Muscular de Canadá.	No hay intervención. Realizaron una entrevista en la casa de cada uno de los pacientes.	No	No	*Ajuste psicosocial en adolescentes *Estrés familiar	*El nivel de estrés que experimenta la familia, predice el grado de ajuste psicosocial en el adolescente (R^2=0-38,p=0.003) * Los adolescentes con distrofia muscular tienen niveles más bajos de ajuste psicosocial, comparado con el grupo de referencia, principalmente relacionado con las actitudes sexuales. De acuerdo a la escala Offer Self-Image Questionnaire (OSIQ) *Las dimensiones del ajuste psicosocial relacionadas directamente con el estrés psicosocial fueron: control de impulsos, relaciones morales y familiares	

Jih-Yuan Chen	2008	Estudio cross-sectional o transversal	126 padres de niños con Distrofia Muscular	No hay intervención. Realizaron una entrevista en la casa de cada uno de los pacientes.	No	No aplica	En el estudio, describen tres variables mediadoras para determinar la correlación entre la edad del diagnóstico y la función familiar. Estas tres variables son: * Solidez familiar *Salud de los padres *Soporte Familiar	Los resultados se describen de acuerdo a los modelos que tienen en cuenta las variables mediadoras para predecir la función familiar: *De acuerdo al segundo modelo, la función familiar depende de la solidez familiar (β=−0.733, p=0.000). *De acuerdo al segundo modelo, la función familiar depende de la salud de los padres (β= 0.014, p=0.879). *De acuerdo al tercer modelo, la función familiar depende del soporte familiar (β=−0.659, p=0.000). *Dentro de la discusión plantean que entre más temprano se realice el diagnóstico mejor será la toma de decisiones frente a los afrontamientos familiares	El estudio describe los factores que pueden influir en la función familiar. No evalúa intervenciones
Plante	2001	Revisión narrativa	Niños con enfermedades crónicas	Describen intervenciones psicológicas de los estudios encontrados por los autores de la revisión	Lista de espera. No intervención	No describen	Los desenlaces son de acuerdo a tipo de intervención: 1.Grupo de soporte emocional: mejorar la aceptación de la enfermedad 2. Grupo psicoeducativo: proveer información relacionado con el manejo de la enfermedad 3. Grupo de habilidades de desempeño y/o adaptación: mejorar la adaptación psicosocial, mejorar los síntomas físicos para desarrollar habilidades específicas 4. Disminución de los síntomas: reducir o eliminar los síntomas físicos 5. Campamento de verano: adaptación a la enfermedad	1. Grupo de soporte emocional: pueden generar confort psicológico y puede ser una herramienta útil; tiene efectos positivos de acuerdo a una evaluación de impacto 2. Grupo psicoeducativo: en niños con diabetes, lograron control de glicemia, después de la participación en el grupo; mejoran las actitudes hacia los servicios médicos y la adherencia al tratamiento médico 3. Grupo de habilidades de desempeño y/o adaptación: los grupos multifamilia proveen soporte y adaptación y habilidades de desempeño: muestran comportamientos positivos en adolescentes con diabetes, en niños con cáncer y sus familias 4. Disminución de los síntomas: mejoran el conocimiento del paciente pediátrico, manejo de la enfermedad y habilidades de solución de problemas al igual que los síntomas físicos 5. Campamento de verano: mejoran sus conocimientos acerca de la enfermedad y puede mejorar la autoestima, ansiedad, actitudes hacia la enfermedad, el manejo del asma, diabetes y obesidad pero se desconoce su efecto a largo plazo	Es una revisión de tema de baja calidad metodológica

37. Estrategias lúdicas y recreativas vs fisioterapia

¿En pacientes con distrofia muscular las estrategias lúdicas y recreativas comparadas con fisioterapia, mejoran la capacidad de caminar en forma independiente, la calidad de vida y el bienestar emocional?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces efectividad	Resultados	Observaciones
Uzark	2012	Estudio transversal o cross-sectional	117 niños con Distrofia Muscular de Duchenne. 200 familias de niños con Distrofia Muscular de Duchenne	Aplicación de encuesta: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)	Aplicación de encuesta: Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), en niños sin discapacidad	NO	Los desenlaces son de acuerdo a los dominios de la escala: -Físico -Psicosocial -Emocional -Social -Colegio	*En comparación con los niños sin discapacidad, los niños con Distrofia Muscular de Duchenne, tienen una puntaje menor en los dominios físicos y psicosociales (p < .001) *Los familiares reportan un puntaje más alto en la función emocional en los niños con DMD de 5 a 7 años comparados con los niños de 8 a 12 años. (p = .003) y con los de 13 a 18 años (p=0.001) *El enojo, fue el más frecuente problema emocional reportado por los niños (19%) y percibido por lo pacientes (15%); en los adolescentes el 14% reportó la preocupación acerca de lo que va a ocurrir * Con respecto a la función social, el problema más frecuente es no poder hacer lo que otros niños y adolescentes de la misma edad realizan (40%) *Los padres reportan una menor salud psicosocial sumado a los puntajes de uso de ayudas para la movilidad (p = .003); sin embargo, esta relación no fue significativo para los niños	El estudio, son los resultados del Inventario de Calidad de Vida en Pediatría (PedsQL en niños con Distrofia Muscular de Duchenne. Incluye el área recreación
Békési	2011	Estudio transversal o cross-sectional	115 niños y adolescentes, entre 10 a 18 años con enfermedades crónicas.	*Asistencia a campamento, como terapia recreativa *Evaluación de Kidscreen-52 questionnaire versión húngara	* Niños y adolescentes con los mismos diagnósticos pero que no asistieron al campamento	* Se aplicó cuestionario Kidscreen dos meses antes y dos meses después del campamento	Los desenlaces son de acuerdo a las dimensiones de la encuesta: *Bienestar físico *Bienestar psicológico *Auto-percepción *Autonomía Ambiente escolar *Relación con los padres *Soporte social y relación con pares *Ambiente escolar	*El tiempo es importante, en la evaluación de los resultados. El puntaje tiene un ligero incremento, antes del campamento (M = 18.78, SD = 4.30, CI: 17.99-19.57) y después del campamento (M = 19.50, SD = 4.07, CI: 18.76-20.24) *La autonomía cambia por el tiempo F (1, 103) = 6.521, p < 0.05; antes del campamento (M = 19.82, SD = 4.31, CI: 19.03-20.61) después del campamento (M = 18.90, SD = 4.27, CI: 18.12-19.68) *El ambiente del colegio, también cambia por el tiempo F(1, 103) = 6.554, p < 0.05; los puntajes incrementan, antes del campamento (M = 20.99, SD = 5.67, CI: 19.95-22.03) después del campamento(21.81, SD = 4.97, CI: 20.90- 22.72) *El tamaño del efecto fue pequeño para los puntajes de auto-percepción y autonomía (0.22 and 0.23), respectivamente La significancia del tiempo por grupo de edad, fue encontrado por la autonomía, relación con los padres y ambiente escolar (F(1, 103) = 6.061 p < 0.05; F(1, 103) = 5.414, p < 0.05; F(1, 103) = 4.520, p < 0.05, respectivamente. El tamaño del efecto fue pequeño: (0.26)	

Parkyn	2011	Estudio Cualitativo	12 niños con distrofia muscular	Grupos focales para inferir el significado de las actividades recreativas en los niños.	NO	NO	De acuerdo al análisis cualitativo, las respuestas de los niños, las categorizaron en: * identidad. *Oportunidad *Reto social	* Identidad: -La identidad está dado por el género (masculino), compartir juegos en común, socializar con niños con la misma condición *Oportunidad: - El grupo encuentra facilitadores antes necesidades específicas, tales como, el conocimiento de la enfermedad y las demandas que esta genera - El grupo "MD Mafia" es apreciado por los familiares ya que la relación con los niños es de acuerdo a sus necesidades d seguridad y ambiente familiar *Reto social: -El grupo "MD Mafia" es la oportunidad para salir de la casa y tener experiencias sociales, independiente de la familia *Desarrollo de la autoconfianza personal y en la comunidad *Desarrollo del sentido de identidad de grupo	Es un estudio cualitativo, para entender la importancia de las actividades del grupo "MD Mafia" en los niños, pero no describen las intervenciones, que realizan dentro del grupo
Cahow	2012	Estudio observa-cional prospectivo	1032 pacientes con Tauma Raquimedular de 12 años o más, pertenecientes a 6 centros de rehabilitación.	Aplicación de la encuesta FMI, CHART (Craig Handicap Assessment and Reporting Technique) en el momento de la rehabilitación y un año después de la lesión	No. La comparación se realiza sobre la misma población, un año después de la lesión	NO	*Participación social *Hábitos de vida *Rehospitalización *Participación en actividades fuera del casa *Participación en expresión creativa *Participación en jardinería	*Los puntajes más altos de movilidad y más tiempo de educación y consejería en ocio son asociados con un nivel más alto de independencia física ($p<0.01$) *Entre más tiempo invertido en el desarrollo de habilidades de ocio en la rehabilitación fue predictivo para los más altos puntajes de ocupación (parámetro de estimación: 0.8020; valor de p= 0020; Semi-partial Omega$^{2=}$0.008) y recreación (parámetro de estimación: 0.319; valor de $p=<0.001$; Semi-partial Omega$^{2=}$0.015).	En este estudio, realizan una descripción detallada de la Terapia Recreativa; sin embargo, es en pacientes con Trauma Raquimedular
Garcia-Villamisar	2010	Estudio observa-cional pre-post test	Grupo experimental. 37 participantes, entre 17 a 39 años con Diagnóstico de Desorden del Espectro Autista. Grupo control.34 participantes, entre 24 a 38 años con Diagnóstico de Desorden del Espectro Autista.	El programa consistía en un grupo de recreación, de 2 horas 5 veces por semana. Se realizaban actividades interactivas: CD, magazines de radio, entre otros. Ejercicio, como nadar, juegos de pelota, frisbee, caminata, bolos; manualidades, juegos de computadora, dardos; asistencia a eventos, por ejemplo: fiestas, ferias, películas, conciertos. Otras actividades	No intervención. Lista de espera	12 meses	*Estrés *Calidad de vida *Independencia *Satisfacción *Competencia/ productividad *Integración social	*Encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de la intervención con respecto al grupo control en estos aspectos: -Estrés ($F_{1,96}$ =22.42) p.<0.01. -Satisfacción ($F_{1,96}$ =134.86) p.<0.01. -Productividad ($F_{1,96}$ =22.43)p.<0.01. -Puntaje total ($F_{1,96}$ =44.4)p.< 0.01.	

Selby A	2013	Revisión sistemática	Se incluyeron 14 estudios en la revisión Describen 8 estudios	**Ewing (2007):** 2 horas, 2 veces por semana. **Kaiser (2006).** En riesgo: 1 hora x1 vez por semana. SpEd: 1 hora x 2semanas. **Russell- Martin (2006):** 1 sesion por semana. **Klontz (2007):** no reportan. **Shambo (2007):**1 vez por semana, 2 horas. **Greenwald (2001):**2 veces xsemana. **Iannone (2003):** 2 veces x semanax 2 horas. **Trotter (2008):** 2 horas.	No intervención	**Ewing (2007)**: 9 semanas. **Kaiser (2006):** E n riesgo y spEd. 8 sesiones. **Russell-Martin (2006):** 6 semanas. **Klontz (2007):** no reportan. **Shambo (2007):** 10 semanas. **Greenwald (2001):** no reportan. **Iannone (2003):** 6 semanas. **Trotter (2008):** 12 semanas.	*Depresión *Ansiedad *Tolerancia a la frustración *Auto-conocimiento	*Trotter y colegas encontraron reducciones estadísticamente significativas en las conductas negativas y el aumento de los comportamientos positivos en cinco subescalas de la Auto-BASC Report Scale y doce subescalas de la Sociedad Dominante Autoinforme BASC e la intervención de equinoterapia comparada con un programa de consejería *Klontz y colegas, no encontraron cambios significativos en ninguna de las medidas del post-test a seis meses de seguimiento *Shambo y colegas, encontraron una disminución estadísticamente significativa en los niveles de depresión de post-test a cuatro meses de seguimiento	
Reed	2012	Revisión sistemática	Se incluyeron 18 estudios con el término de Actividades y Terapias Asistidas por Animales AAA/T, en niños con enfermedades crónicas.	Terapia Asistida con Animales. No describen detalles de la intervención	No describen	No describen	*Efectos sociales *Efectos físicos	*Los efectos sociales positivos del uso de la terapia asistida por animales son comprobados en niños con trastornos sociales y discapacidades. Se confirmó que la interacción regular con perros entrenados en terapia aumenta los comportamientos sociales positivos, tales como la sensibilidad y el foco y reduce los comportamientos negativos en niños con discapacidades *La interacción con animales puede ser usada como distracción de eventos causadores de ansiedad, como hospitalización u otros episodios traumáticos. *Disminución del dolor en niños hospitalizados *Reducción del estrés en niños con Desórdenes del Espectro Autista (DEA) debida a la AAT. Fue encontrada reducción significativa (de 58 a 10%) en el Cortisol al Despertar, como indicador de los niveles de estrés en 42 niños con DEA	Revisión principalmente descriptiva

Nimer	2007	Revisión sistemática con meta-análisis	Se revisaron 250 abstracts Se incluyeron 49 estudios para realizar en menta-análisis	En los estudios: Intervención es definida como aquel tratamiento terapéutico que incluya animales, para cumplir objetivos específicos dentro del proceso de rehabilitación. No se incluye animales acuáticos, dentro esta revisión	Grupo control. No describen, pero deben ser aquellos que no reciben intervención de Terapia Asistida por Animales No todos los estudios, tiene grupo control	No aplica	Se categorizaron en: *Bienestar *Comportamiento *Condiciones médicas	*El tamaño del efecto de los cambios de comportamiento dentro del espectro autista se encontraron en un rango alto (d = 0,72, k = 4 , 95 % IC = 0,23 a 1,22) , en un rango bajo moderado para los indicadores de bienestar (d= 0,39 , k = 27 , 95 % IC = 0,29-0,50) *El tamaño del efecto se encuentra en un rango moderado en indicadores conductuales y médicos (d = 0,51, k = 23 , 95 % IC = 0,38 a 0,65 y d = 0,59 , k = 8, 95 % , IC = 0,26 a 0,77) *La correlación entre el rigor del estudio y los tamaños del efecto para los resultados médicos fue de r = -0,09 (k = 8) , para los resultados del comportamiento de r = -0,01 (k = 23), y para el bienestar r = 0,03 (k = 25), sugieren una relación inexistente o débil entre el rigor del estudio y el tamaño del efecto	Los estudios incluidos en esta revisión, son principalmente en síntomas del espectro autista, alteraciones mentales, de comportamientos no deseados
Berget	2008	Ensayo Clínico Controlado	Noventa pacientes con la esquizofrenia, trastornos afectivos, ansiedad y trastornos de la personalidad	*Terapia estándar: individual, grupal u otras clases de terapia * Visitas a la granja: dos veces por semana por 12 semanas para trabajar con los animales de granja	Tratamiento usual	6 meses	*Auto-eficacia *Calidad de vida *Afrontamiento	* No hay diferencias estadísticamente significativas en la auto-eficacia durante el periodo de intervención comparado con el grupo control *Existe una diferencia en la auto-eficacia entre los 6 meses de seguimiento y la evaluación inicial, con puntuaciones más altas entre el grupo de intervención y el grupo control (SSMA-SB = 2.6, t = 3.68, p = 0.001) *Existe un incremento estadísticamente significativo de la capacidad de afrontamiento en el grupo de tratamiento entre la intervención antes y seguimiento (SSMA-SB = 2,7, t = 2,31, p = 0,03) *No se encontraron cambios en la calidad de vida	El estudio se realiza con población de salud mental
Braun	2009	Estudio cuasi-experimen-tal	57 niños entre 3 a 17 años, hospitalizados en una Unidad de cuidado Intensivo Pediátrica	Grupo intervención: 18 niños. La intervención era Actividades Terapéuticas Asistidas por Animales (perro) en 15 a 20 minutos	Intervención de protocolo	No reportan	*Signos vitales *Dolor	*El grupo de intervención experimentó una reducción significativa en el nivel de dolor en comparación con el grupo de control t(55)=-2.86, p=.006 *La presión arterial y el pulso ni tiene diferencias estadísticamente significativas *La frecuencia respiratoria tiene diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de intervención, en un promedio de 2,22 respiraciones / min, en comparación con el grupo control t (55) = 2,63, p = 0,01	

38. Escalas de seguimiento

¿En pacientes con distrofia muscular las escalas funcionales comparadas con las pruebas de laboratorio o marcadores biológicos, son más precisas para evaluar el pronóstico sobre la capacidad de caminar de forma independiente, la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales) y el funcionamiento ocupacional, a uno y tres años?

Referencia	Año	Tipo de Escala	Población	# Pacientes	Población	Dominios	# de items	Tiempo de Aplicación	Prueba piloto	Validez de constructo	Validez de Criterio	Validez de Contenido	Fiabilidad, Cosistencia Interna	Intraobservador	Interobservador	Sensibilidad al Cambio	Observaciones
Bérard	2005	Escala de desempeño evaluada por observador	Pacientes con enfermedades neuromusculares entre los 6 y 62 años.	303	72 DMD, 32 Becker, 30 Distrofia de cinturas, 39 Distrofia Facio-escapulo-humeral, 29 Distrofia miotónica, 21 miopatía congénita, 10 distrofia muscular congénita, 35 atrofia muscular espinal, 35 neuropatía hereditaria	Tres dominios: Posición de pie y transferencia (13 ítems), función motora axial y proximal (12 ítems), función motora distal (7 ítems)	32	15 a 45 mins	No descrita	VAS physician: 0.88, VAS physiothera-pist: 0.91, Vignos grade: 0.91, Broke grade: 0.85, FIM: 0.91 En total estuvo entre 0,85 y 0.91	Vignos Grade, Broke Grade, FIM	Anova F 3.299 =293.2, P<0.0001. Anova F7.295=29.1, P<0.0001	Cronbach 0.99	Excelente, 25 ítmes (kZ=.81–0.94), buenos, 7 ítems: (k=0.61–0.80)	9 items, excelente: k=0.81–0.94, 20 items, buena: k=0.61–0.80, 3 items moderado: (k=0.51–0.60)	Todavía no tienen datos	Reportan un Inter-Intra observador ICC: (0.96–0.99)
Wright	2008	Escala de auto aplicación	Pacientes con diagnóstico primario de distrofia muscular de Duchenne y diagnóstico secundario de escoliosis	26	Pacientes con DMD (Confirmado por biopsia o pruebas genéticas) y diagnóstico secundario de Escoliosis. Tanto pre como posquirúrgicos de cirugía espinal para corrección de escoliosis. de los 5 a los 20 años	1	29	No descrito	5 pacientes	La validez de constructo se estableció comparando esta escala con el cuestionario MDSQ, el l ASK (Activities Scale for Kids) y el Pediatric Outcomes Data Collection Questionnaire (PODCQ). . La correlacion entre el MDSQ con el ASK fue de 0.40, con el PODCQ fue de 0.72	ASK (Activities Sacale for Kids) y el Pediatric Outcomes Data Collection Questionnaire (PODCQ)		ICC 0.97	No descrito	No descrito	No descrita	La correlación entre el MDSQ y el ángulo de Cobb, la cifosis y la oblicuidad pélvica fueron malas <0.28, con la FVC fue aceptable 0.46

Lue Y.J	2006	Escala de desempeño evaluada por observador	Pacientes con distrofia muscular	Etapa 1: 25, Etapa 2: 85, Etapa: 3 Confiabi-lidad y validez 51, Factor de análisis: 121	Población: Pacientes mayores de 6 años, con diagnóstico de Distrofia muscular confirmado por 2 neurólogos, con base en examen clínico, EMG y biopsia muscular. Las distrofias incluidas: DMD, Distrofia de cinturas, DMB, distrofia Facio Escapulo Humeral	Está conformada por 4 dominios, movilidad (9), actividades básicas de la vida diaria (6), funciones del brazo (7) y discapaci-dad (11).	31	No descrito	85 pacientes	Se encontró correlación de moderada a alta así: Fuerza muscular, Spearman's rho = 0.89, severidad de la contractura, Spearman's rho = -0.82, función pulmonar, Spearman's rho = 0.65		Para la validez de contenido se utilizó el análisis factorial confirmatorio por medio del Analysis of Moment Structures software. Este modelo utiliza varios índices, el normed fit index (NFI), the Tucker Lewis non normed fit index (TLI), the standardized root mean square residual (SRMR) y el comparative fit index (CFI). La interpretación convencional de este índice indica que los valores de 0.90 o mayores indican un excelente correspondencia entre el modelo hipotético y los datos reales. Valores < 0.80 representa un buen modelo. Los resultados de nuestro estudio revelan un buen modelo. (NFI =0.948, TLI = 0.943, CFI = 0.961, SRMR = 0.029)	Cronbach: 0.84 to 0.97.	ICC: 0.98	ICC: 0.99	La sensibilidad al cambio de las escalas MDFRS, Vignos y Broke fue evaluada en 51 pacientes seguidos al menos 6 meses. Se utilizó el "Standardized response mean" (SRM) para evaluar la sensibilidad de tres instrumentos mencionados. Los resultados de SRM pueden considerarse así: Grande (>0.8), moderado (0.5 – 0.8), pequeño (0.2 – 0.5) Los pacientes fueron divididos en subgrupos teniendo en cuenta la rapidez de la progresión de la enfermedad. El puntaje total del MDFRS mostró un efecto del cambio grande, en algunos dominios específicos el efecto fue moderado y fue menor el efecto de la escala de Brooke y de Vignos	Reportan validez convergente, así: El puntaje total de MDFRS comparada con Barthel Index fue (Spearman's rho = 0.91), Brooke Scale (Spearman's rho= -0.75), and Vignos Scale (Spearman's rho= -0.90). Reportan Factor de estructura sí: NFI =0.948, TLI = 0.943, CFI = 0.961, SRMR = 0.029.
Contardi	2012	Escala de desempeño evaluada por observador	Pacientes con Distrofia miotónica tipo 1	33	Se evaluaron 33 pacientes con un diagnóstico clínico, electromio-gráfico y genético de DM1. Edad promedio 39+- 13 años	4 dominios: Neurosicología (NP), motricidad (MO), miotonía (MY) y actividades de la vida diaria (DL)	21	15 mins	No descrita		Se utilizó Spearman rho, Valor de p<0.05. ver observa-ciones		Cronbach_sa=0.987, para el puntaje total. Por dominios: NP: 0.780, MO: 0.893, MY: 0.737, DL: 0.920	Spearman Rho, r=0.899, para el puntaje total. p>0.01. Por dominios: NP: 0.983, MO 0.911, MY: 0.738, DL: 0.941	Puntaje total 0.97, por dominios: MY: 0.92, DL 0.92, NP: 0.78, MO 0.89	Sensibilidad al cambio antes y después del tratamiento: Fue evaluado con Mann-Whitney test a<0.005 set. Puntaje total 0.030. Sensibilidad a la progresión de la enfermedad a un año de seguimiento: Fue evaluada con Wilcoxon signed Rank test. Puntaje total: 0.002	

Anexo 9. Características de los estudios

Lai J.	2012	Escala de auto aplicación	Población pediátrica general para ítems genéricos, población pediátrica con distrofia muscular o epilepsia para ítems específicos	1189	Criterios de inclusión: inglés fluido, edad entre 10 y 17 años. Para los ítems específicos diagnóstico de epilepsia o distrofia muscular (Hasta los 21)	Los dominios genéricos incluyeron: función física (función de la extremidad inferior, función y movimiento de la extremidad superior, función motora fina, actividades de la vida diaria ADL) salud emocional (depresión, ansiedad, ira) salud social (interacción con pares, interacción con adultos), en los dominios específicos estigma, fatiga, dolor, y condiciones aplicadas	164	No descrito						No descrito	No descrito	No descrita	

Referencia	Año	Tipo de Estudio	Población	Número de pacientes	Características importantes	Resultados
Mazzone	2012	Revisión crítica de la literatura para evaluar instrumentos de medición de la función de miembros superiores en pacientes con DMD	Pacientes con DMD	No	Criterios de inclusión: 1. Que el objetivo principal fuera evaluar la función de las extremidades superiores 2. Que por lo menos el 25% de los ítems evaluaran la función de los miembros inferiores 3. Se hayan usado en varones con DMD 4. Estuviera disponible para ser usada	Se encontraron 4 herramientas evaluadas por un observador basadas en el desempeño 3 de las herramientas evaluaban solo la función de los miembros superiores: - The Brooke Upper Extremity Scale (Enfermedades neuromusculares) - The Upper Limb Functional Ability Test. (Enfermedades neuromusculares) - The Jebsen Hand Function Test (Parálisis cerebral) 1 evaluaba la capacidad motora axial, proximal y distal - The Motor Function Measure (MFM) (enfermedades neuromusculares) 4 escalas de auto aplicación: (Evalúan la función de las extremidades superiores relacionadas con las actividades de la vida diaria) - The Egen Klassification (Más de un 26% de los ítems relacionados con las extremidades superiores, se combina con actividades evaluadas por observador) - The Activli (Más de un 26% de los ítems relacionados con las extremidades superiores) - The ABILHAND (Especialmente diseñada para habilidades de las extremidades superiores) - The Muscular Dystrophy Functional Rating Scale (Tabla II) (Más de un 26% de los ítems relacionados con las extremidades superiores)
Brunherotti	2007	El objetivo del estudio fue investigar la correlación entre Egen Klassifikation (EK) y la escala funcional índice de Barthel (BI) y parámetros de función respiratoria en pacientes con DMD	Pacientes con DMD	26	La escala de Egen diseñada para reflejar la pérdida progresiva de las habilidades funcionales en 10 tareas principales. 1. Control de la silla eléctrica, trasferencia desde la silla de ruedas, pararse, sentarse, usar los brazos, usar los brazos para comer, voltearse en la cama, toser, hablar, bienestar general. Los últimos tres reflejan la severidad de la falla respiratoria. La puntuación va de 0 a 30, mientras mayor sea el puntaje peor es el desempeño funcional	El EK mostró correlación positiva estadísticamente significativa con la edad y negativa con FVC, FEV1, MIP y MEP. El BI correlación inversa estadísticamente significativa con FEV1/FVC y positiva con FVC, FEV1, MIP y MEP. El EK verdaderamente muestra mejores propiedades para reflejar el estado respiratorio que el BI. El grado de correlación entre cada escala funcional y cada parámetro respiratorio fue similar. Un EK de 20.7 o mayor predice alto riesgo para la introducción de ventilación no invasiva, con 90% de probabilidad y 40% de especificidad. La aplicación periódica de la EK puede detectar un punto en el que se necesite un monitoreo más intenso de la función respiratoria. Esta escala puede ser considerada entonces un método simple práctico y no costoso de evaluar la función respiratoria en pacientes con DMD

Complicaciones

40. ¿Electrocardiograma en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de un electrocardiograma?

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Población	N	Observaciones	Prevalencia de hallazgos al EKG	Tipo de hallazgos reportados
Ergul	2012	Turquía	Cross sectional	DMD	50	La población fueron niños entre 6 y 12 años (media 8,9, DE 2,8). 28 tuvieron cambios electrocardiográficos, 10 presentaron función ventricular izquierda reducida. Los hallazgos más frecuentes en el EKG fueron intervalo PR corto, QTc prolongado especialmente en las derivaciones DI-III, aVF y V4-V6, onda Q prominente y patológica y onda T aplanada o invertida. La CK-MB estuvo elevada en 40 pacientes. Las mediciones se correlacionaron con las puntuaciones en la escala de funcionalidad North Star	56%	cualitativos
James	2011	USA	Cross sectional	DMD	78	La población de estudio fueron niños menores de 6 años, algunos asintomáticos. El 78% mostró anormalidades en el EKG pero sólo 1 tuvo una ECO anormal, 61/78 tuvieron al menos una anormalidad, los resultados son reportados como valores de amplitud de ondas o intervalos que están por fuera de los percentiles. En 3/78 pacientes se detectó taquicardia sinusal, intervalo QTc prolongado y PR corto sin pre-excitación ventricular (4%), en dos pacientes se encontró segmento ST patológico y cambios en la onda T (3%). El patrón de compromiso de ventrículo izquierdo (LV path) fué el más común, apareciendo en 52 de 77 trazados (68%, CI 0.95 = 57–78%). La manifestación más común de LVpath fue Q > percentil 98 en las derivaciones DIII o V6, este hallazgo estuvo presente en 44 de 77 EKGs (57%, CI 0.95 = 46–68%), seguido por un radio R/S > percentil 50 en V6 (15 de 77, 19%, CI 0.95 = 11–28%), y R > percentil 98 en V6 (11 of 77, 14%, CI 0.95 = 6–22%). El segundo patrón más común fue el de compromiso de ventrículo derecho (RVpath), presente en 17 de 77 EKGs (22%, CI 0.95 = 13–31%), en 12 de 77 (16%, CI0.95 = 7–24%) se demostró R > percentil 98 en V1. En trece de 77 se encontró evidencia de patología biventricular (17%, CI 0.95 = 9–25%), definida como trazados que cumplían al menos uno de los criterios para LVpath y RVpath. Doce de 77 EKGs (16%, CI 0.95 = 7–24%) cumplieron criterios de Katz–Wachtel (prominent mid-precordial voltages) for biventricular pathology. El estudio concluye que los cambios electrocardiográficos se presentan tempranamente en la enfermedad	78%	cualitativos

Santos	2010	Brasil	Cross sectional	DMD	131	El EKG estaba anormal en un 78,6% de los pacientes. Todos presentaron ritmo sinusal. Los hallazgos encontrados fueron: PR corto en 18,3%, ondas R anormales en V1= 29,7%, ondas Q anormales en V6 = 21,3%, alteraciones de la repolarización ventricular = 54,9%, ondas QS anormales en paredes inferior y/o lateral alta = 37,4%, disturbios de conducción por la rama derecha = 55,7%, intervalo QTc prolongado = 35,8% y ensanchamiento del QRS = 23,6%. La alteración más precoz apareció a una media de edad de 8,9 años con DS 3,4	78,6%	cualitativos
Thrush	2009	USA	Casos y Controles	DMD	115	La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) produce cardiomiopatía dilatada. Los cambios electrocardiográficos característicos incluyen intervalo PR corto, hipertrofia ventricular derecha, QTc prolongado, y ondas Q prominentes en las derivaciones DI, aVL, V5 y V6 o en DII, DIII, aVF, V5 y V6. En este estudio se re-examinó la prevalencia y correlación de cambios en el EKG con cardiomiopatía dilatada en 115 pacientes con DMD. La cardiomiopatía dilatada fue definida por una fracción de eyección en el ecocardiograma <55%. El intervalo PR y la hipertrofia ventricular derecha se basaron en valores normalizados según edad, se definió como onda Q anormal aquellas >4 mm, el intervalo QTc cuando fue >450 ms, y el infradesnivel del segmento ST si era >0.5 mm. 40 pacientes tuvieron cardiomiopatía dilatada, su edad promedio fue 15,3 años (5,3-27,3), los 75 pacientes sin diagnóstico de CD tuvieron una media de edad de 10,8 años (3,6-27,8). Los hallazgos más frecuentes fueron: intervalo PR corto, el cuál se detectó en 43% de los pacientes, la hipertrofia ventricular derecha en 37%, ondas Q prominentes en V5 en 34%, y en V6 en 33%; ningún paciente presentó intervalo QTc prolongado, el infradesnivel del segmento ST sólo estuvo presente en dos pacientes (uno con CD), y el segmento ST aplanado o bifásico se encontró en 38 pacientes (de los cuales 15 tenían CD)	43%	cuantitativos
Yilmazer	2009	Turquía	Casos y Controles	DMD	43	En este estudio se evaluaron los EKG y registros Holter de 43 pacientes con DMD (media de edad 8,8 años, con DS 3 y rango de 3 a 17 años), y de 34 controles sanos (media de edad 9,5, DS 3,1). El propósito fue comparar los intervalos QTc y JTc, y la presencia de extrasístoles ventriculares en 24 horas. Los investigadores reportan como resultado que la media de los intervalos QTc y JTc son significativamente más altos en los pacientes con DMD que en los controles sanos (QTc= media 78 msec, DS 20,6 vs 50,9 msec, DS 16,5; y JTc= media 77.6 msec, DS 20,5 vs 50,8 msec, DS 17,7), las extrasístoles se detectaron en 16,7% de los pacientes y en 3% de los controles		cuantitativos

Takami	2008	Japón	Cross sectional	DMD	69	Todos los pacientes de este estudio fueron menores de 18 años. 64 presentaron alguna alteración en el EKG (93%), 84,8% de los menores de 10 años presentaron alteraciones en el EKG. Las anormalidades más frecuentes fueron ondas Q profundas (55,1%), en las derivaciones anterolaterales (DI, aVL, o V4-V6) 53,6% , y en las inferiores (DII, III y aVF) 15,9%; el radio R/S anormal en V1 tuvo una prevalencia de 37,7%, las ondas R altas en V1 (36,2%), intervalos PR acortados (33,3%), high-frequency notches on QRS (33.3%), low RV5 + SV1 (24.6%), y la taquicardia sinusal en 17.4%. La incidencia de ondas Q profundas y RV5+SV1 bajas, fue significativamente más alta en pacientes de mayor edad. Las anormalidades no se correlacionaron con diferencias en las mutaciones	93%	cualitativos
Finsterer	2007	Austria	Cohorte	MD/BMD	13//5	En este estudio se siguieron durante 10 años a 13 pacientes con Distrofia Miotónica-MD- (edades entre los 29–60 años), 5 pacientes con BMD (edades entre 23–68 años), y 9 pacientes con Miopatía Mitocondrial-MMP- (edades entre 24–73 años). El número de años promedio con la enfermedad fue de 12,6 en MD y 15,6 en BMD. Se evaluaron 45 anormalidades en los EKGs, incluyendo ritmo sinusal anormal, bloqueo AV, arritmia auricular, ritmo de la unión AV, ritmo ventricular (beats ectópicos ventriculares, ritmo idioventricular, taquicardia ventricular), pre-excitación ventricular, patrón de hipertrofia, onda Q anormal, retardo en la conducción intraventricular, anormalidades del segmento ST, onda T anormal, intervalo QTc prolongado, onda U anormal, o voltaje bajo. Las anormalidades más frecuentes en los pacientes con MD fueron el bloqueo AV, la prolongación del QT, la prolongación del QRS, las taquiarritmias y el torsade de pointes. Las anormalidades más frecuentes en los pacientes BMD incluyen las arritmias supra-ventriculares y ventriculares, el bloqueo AV completo, las ondas Q anormales, la depresión del segmento ST y el intervalo QT prolongado. El estudio concluye que el compromiso cardíaco se desarrolla más lentamente en un periodo de 10 años en los pacientes con MD y MMP que en los que tienen BMD, lo que se refleja en el uso de medicación, 25% de los pacientes con MMP, 27% de los MD y en el total de los pacientes con BMD		

Kirch-mann	2005	Alema-nia	Cross sec-tional	DMD/BMD	50/20	La edad promedio de los pacientes con DMD fue de 12.1 años ± 4.7; y de 17,1 años ± 8.5, en los pacientes con BMD. La mediana de edad al inicio de los síntomas de acortamiento de la fracción <25% fue 16.8 ± 1.0 en los pacientes con Duchenne y 30.4 ± 3.4 en Becker (p <0.05). La reducción de la fracción ventricular izquierda <25% (Reduced left ventricular fraction shortening (FS)) fue encontrada en 24% de todos los pacientes. Todos los pacientes con Duchenne presentaron ritmo sinusal, 7 (17%) presentaron taquicardia sinusal, 22 de 42 (52%) tuvieron EKG evaluados como patológicos. En los pacientes con Becker, 19 presentaron ritmo sinusal y 9 de 17 (53%) tuvieron EKG patológicos. Los investigadores concuerdan con Bushby et al, en recomendar para pacientes con Duchenne la realización de ecocardiografía una vez cada dos años hasta la edad de 10 años y anualmente después de esta edad. En pacientes con Becker recomiendan incrementar la frecuencia a anualmente en la segunda década de la vida y en ausencia de síntomas ecocardiográficos reducirla a una vez cada dos años	52%	cualitativos
Gulati	2005	India	Cross sec-tional	DMD	30	Treinta pacientes mayores de 6 años con DMD en estadío avanzado (19 no deambulantes) fueron evaluados (media de edad 10,1 años ±1,3). Los signos o síntomas sugestivos de disfunción cardiaca fueron vistos sólo en 10% de los pacientes, alrededor de una tercera parte presentaban cardiomegalia. Las anormalidades al EKG se presentaron en el 93.3% de los pacientes, siendo la más común la onda R> 4 mm en V1, seguida por radio R/S > 1 en V1 (76,6%), Radio R/S > 1 en V2 (33,3%), ondas Q en derivaciones laterales (30%) y en derivaciones inferiores (3,3%). La fracción de eyección (FE) < 55% se observó en 64.2% y FE < 50% en 17.8%. Los investigadores concluyen que la cardiomiopatía en la DMD es caracterizada por la falta de síntomas y los pocos signos clínicos, la presencia de sutiles cambios como la taquicardia sinusal puede sugerir compromiso cardiaco temprano, por lo tanto recomiendan la ecocardiografía para la evaluación de la disfunción cardíaca	93,30%	cualitativos y cuantitativos

Corrado	2002	Italia	Cohorte	DMD	84	En este estudio se evalúa la capacidad pronostica del EKG, el Holter y el ecocardiograma para mortalidad por DMD. Los 84 pacientes participantes tuvieron una edad promedio de 18.6 años, +- 4.8, con una mediana de seguimiento de 76 meses (5-106), el estudio no clarifica el estadío de la enfermedad o el tiempo trascurrido desde el inicio de los síntomas. Los investigadores definieron como signos electrocardiográficos de compromiso cardiaco: las ondas R precordiales altas con incremento del radio R/S y/o ondas Q estrechas y profundas en las derivaciones I, aVL, V5 y V6. En 58 de 82 pacientes se detectaron anormalidades electrocardiográficas (71%), y en 35% se observó disfunción sistólica. La tasa de mortalidad en el periodo de seguimiento fue de 27%. Los investigadores concluyen que los resultados en el EKG no son predictores de mortalidad, pero que la disfunción ventricular detectada en la ecocardiografía sí lo es (HR 3,14, IC 95% 1.27-7.79)	71%	cualitativos
Grain	2000	Reino Unido	Casos y Controles	DMD/BMD portadoras	41/15	Es un estudio en 56 portadoras y 35 participantes sanas, la mediana de edad fue 45 años (18 a 69 años). La prevalencia de anormalidades cardiacas en la ecocardiografía o en el EKG fue de 18%, cuatro personas en el grupo de portadoras tuvo cardiomiopatía, y 7% presentó anormalidades en el EKG, 2 de ellas con cambios ecocardiográficos. Las anormalidades al EKG fueron: onda T invertida en V1 a V4 y cambios del segmento ST, sólo onda T invertida en V1 a V4, bloqueo de rama izquierda y prolongación del intervalo QTc (2 pacientes). Ninguno de los 35 controles presentó un ecocardiograma anormal, pero dos tuvieron un EKG anormal (Flutter atrial y bloqueo de rama izquierda)	18%	cualitativos

41. EKG o gammagrafía de perfusión miocárdica vs RNM

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de cardiomiopatía, el ecocardiograma o gammagrafía de perfusión miocárdica comparado con la Resonancia Nuclear Magnética es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar cardiomiopatía?

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Población	N
Hagenbuch	2010	USA	Cohorte	DMD	51
Hor	2010	USA	Cross sectional	DMD	191
Mavrogeni	2010	Grecia	Casos y controles emparejado	DMD	20/20

Wansapura	2010	USA	Casos y controles	DMD	26/13
Hor	2009	USA	Casos y controles	DMD	70/16
Puchalski	2009	USA	Cross-sectional	DMD	74
Connuck	2008	USA	Cohorte	DMD/BMD/OCRD (otras cardiomiopatías dilatadas)	128/15/312
Yilmaz	2008	Alemania	Cross sectional	BDM	15
Silva	2007	Brasil	Cross-sectional	DMD/BDM	8//2
Ashford	2005	USA	Casos y controles	DMD	13//9

42. Gammagrafía ventilación perfusión o gases arteriales vs espirometría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar, la gammagrafía ventilación perfusión o los gases arteriales comparada con la espirometría es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar enfermedad restrictiva pulmonar?

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Población	N
Lo Mauro	2010	Italia	Casos y controles	DMD/Controles	66/21
Brunherotti	2007	Brasil	Serie de casos	DMD	26
Laub	2006	Suecia	Transversal	DMD/pacientes con otras enfermedades neuromusculares	35
Gauld	2004	Australia	Serie de casos	DMD	47
Phillips	2001	UK	Cohorte	DMD	58
Hukins	2000	Australia	Serie da casos	DMD	28

43. Cuándo está indicada la realización de una polisomnografía con oximetría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne- Becker, cintura-miembro, miotónica cuándo está indicada la realización de una polisomnografía completa con oximetría?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad	Observaciones
Wagner	2008	Reporte de caso	1 paciente con DMD	Realización de polisomnografía	No hacerla	No claro, fue luego de una neumonía pero no claro tiempo	Diagnóstico de hipoventilación alveolar.	Hace énfasis en los hallazgos de la polisomnografía de un paciente que ya no caminaba ni lograba hacer las pruebas de espirometría, quien presentaba apnea, desaturación de oxígeno, hipercapnia nocturna y llama la atención sobre la importancia de la capnografía durante el estudio de sueño para el diagnóstico temprano de hipoventilación alveolar, que no se refleja en la saturación de oxígeno. Para Wagner y Berry los signos más tempranos de falla respiratoria en los pacientes con DMD son detectables generalmente durante el sueño, se debería realizar polisomnografía con capnografía anualmente luego de requerir silla de ruedas o tener síntomas, y no usar oxígeno para tratar la hipoxemia nocturna porque puede empeorarla	No describen	Es un reporte de caso, con una discusión y recomendaciones de dos expertos
Bersanini	2012	Reporte de casos, observacional	52 con enfermedad neuromuscular 20 con DMD, 10 atrofia muscular espinal, 22 con enferme des neuromusculares	Predictores diurnos de anormalidad en recambio gaseoso nocturno	Continuar con las pruebas nocturnas	Una medición	Encontrar estos predictores diurnos relacionados con la anormalidad nocturna	Un grupo de pacientes con enfermedades neuromusculares que no tenían aún alteración diurna, incluyó 20 pacientes con DMD. Reportó que la $PaCO_2$ diurna mayor de 38 mmHg predijo la hipercapnia nocturna	No describen	No discriminaron que pasó con los pacientes con DMD
Laberge	2009	Reporte de casos	43 con D miotónica tipo 1	Polisomnografía y prueba de latencia múltiple	Puntaje escala Epworth	Transversal, una sola medición	Trastornos del sueño	Pacientes tenían un índice de apnea/hipopnea > 5, predominio obstructivo, en 12 pacientes este índice fue mayor a 30; prueba de latencia de sueño múltiple <8minutos, escala de Epworth fue > 11 en el 50% de los pacientes. No hubo asociación entre la escala de Epworth y la prueba de lantencia múltiple. Se analizó su función respiratoria y síntomas de narcolepsia. Los hallazgos sugirieron diferentes fenotipos y mecanismos diferentes involucrados. Esta alta frecuencia de somnolencia diurna, y apneas del sueño graves indican el uso rutinario de entrevistas de sueño, polisomnografía y prueba de latencia múltiple en todos los pacientes con DM tipo 1	No describen	

44. Polisomnografía completa vs ambulatoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker o de cinturas y sospecha de síndrome de apnea e hipopnea de sueño, la polisomnografía completa comparada con la poligrafía ambulatoria es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar apnea de sueño?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Comparación	Tiempo Seguimiento	Desenlaces eficacia	Resultados	Desenlaces seguridad	Observaciones
Kirk VG	2000	Estudio piloto, corte transversal	11 pacientes con DMD mayores de 6 años	Polisomnografía convencional mas capnografía	2 monitores portátiles: Snoresat and Edentec	Una medición	Diagnóstico de apnea del sueño	El monitor Edentec (Nellcor Puritan Bennett) subestimó la severidad de trastorno respiratorio y reportó como afectado a un individuo sin anormalidades en la polisomnografía convencional	No describen	No puede establecer precisión de equipos portátiles para detectar apnea del sueño
							Diagnóstico de apnea del sueño	El monitor Snoresat (Saga tech electronics inc) reportó mayor número de eventos respiratorios que los reales		Ídem
Dohna-Schwake	2004	Reporte de casos, observacional	4 con distrofia de cinturas y 23 pacientes con distrofia muscular congénita	Polisomnografía convencional mas capnografía	Espirometría	Una medición	Encontrar estos predictores diurnos de espirometría relacionados con la anormalidad en polisomnografía	La capacidad vital inspiratoria cuando fue <40% de lo predicho se correlacionaba con la alteración de los gases y sugieren que cuando se reporte este valor debe realizarse polisomnografía	No describen	Solo encontramos este estudio para diagnóstico de apnea en pacientes con distrofia de cinturas, solo realizaron polisomnograma convencional mas capnografía

45. Prueba para diagnosticar escoliosis en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne y Becker cuando está indicada la realización de una prueba para diagnosticar escoliosis?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Intervención	Tiempo Seguimiento	Desenlaces evaluados	Resultados
Mullender	2008	Guía de práctica clínica	Distrofia Muscular de Duchenne, Atrofia Muscular Espinal	No aplica	No aplica	No aplica	Cuando la capacidad de caminar del se deteriora y requiere silla de ruedas, se desarrolla la escoliosis, principalmente en la región toracolumbar. Ni la gravedad de la escoliosis ni su taza de progresión se pueden predecir a partir de la edad en la cual ocurre el colapso de la columna o la edad a la cual se pierde la capacidad de marcha

Kinali	2007	Revisión retrospectiva de casos	123 pacientes con DM de Duchenne	No aplica	No aplica	No aplica	En esta serie 95 (77%) de los niños desarrollaron escoliosis (ángulo de Cobb >30°). La edad media para el inicio de la escoliosis fue de 12.7 ±1.6 años. Una edad más tardía de pérdida de la ambulación (p<0.0001) y un tratamiento más largo con prednisolona (p= 0.01) se relacionaron con un inicio más tardío de la escoliosis
Emery	2002	Artículo de revisión	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	
Karol	2007	Articulo de revisión	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	
Oda	1992	Serie de casos	46 pacientes con DM de Duchenne	Radiografía e historia clínica	No aplica	No aplica	Clasifican el curso de la deformidad en 3 tipos: tipo 1 (n = 21), progresión no remitente de la escoliosis con cifosis; tipo 2 (n = 18), transición desde la cifosis a lordosis antes de los 15 años y tipo 3 (n = 7), aquellos con menor deformidad y sin cambios longitudinales prominentes
Cambridge	1987	Serie de casos	105 pacientes con DM de Duchenne	No aplica	No aplica	No aplica	La escoliosis se desarrolló en el 95% de los pacientes luego de la pérdida de la ambulación
Lord	1990	Serie de casos	88 pacientes con DM de Duchenne	Revisión retrospectiva de las historias clínicas	No aplica	No aplica	La relación entre el estado de ambulación y la escoliosis solo fue significativa luego de 3,5 años de estar dependiente de la silla de ruedas. 24% de los pacientes desarrollaron la escoliosis antes de perder la ambulación
Shapiro	2014	Serie de casos	88 pacientes con DM de Duchenne	Evaluación radiográfica	No aplica	No aplica	Escoliosis ≥ 10° ocurrió en 85 de los 88 pacientes (97%), ≥ 20° en 78 (89%) y ≥ 30° en 66 (75%). El tiempo en la silla de ruedas fue un predictor significativo de la magnitud de la curva independiente de la edad del paciente (p < 0.001). La escoliosis se desarrolló en casi todos los pacientes que no recibían esteroides una vez que se volvieron dependientes a la silla de ruedas
Janicki	2007	Articulo de revisión	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	
Kinali	2006	Serie de casos	123 pacientes con DM de Duchenne	No aplica	No aplica	No aplica	Si en la evaluación clínica se nota la presencia de escoliosis, se toman rayos X anteroposteriores en posición sedente cada 6 meses
G. Bentley	2001	Serie de casos	Distrofia muscular Duchenne 64 paciente, Atrofia muscular espinal 33 pacientes, distrofia muscular congénita 4 pacientes	Cirugía de fusión con técnica de Luque modificada or instrumenta-ción Harrington-Luque	Media de 6.8 años (2-12.5) luego de la cirugía	Ángulo de Cobb	Mejoría del ángulo de Cobb preoperatorio de una media de 70° (18-125) a una media de 37° (porcentaje corrección 47%). Reportan que la satisfacción fue excelente en 89.6% por mejoría de la función y la independencia, del equilibrio en sedente y no tener que usar ortésis; sin embargo, no se reporta cual fue el instrumento utilizado para esta medición ni los valores pre o posopreatorios

Richard-son	2009	Serie de casos retrospec-tivos entre Abril de 2007 a Marzo de 2000	29 pacientes con Distrofia Muscular de Duchenne	No aplica	Dos momen-tos de seguimiento en la entrega de silla de ruedas eléctrica: 1. Primeros 12 meses 2. Entre los 12 y 24 meses	*Dificultades que encuentran los pacientes en el manejo de la silla de ruedas: 1. Debilidad 2. Dolor 3. Deformidades 4.Funcionalidad 5.Postura 6.Manejo de silla de ruedas 7.Ajustes a la silla de ruedas 4. Otros problemas médicos: riesgos de presión, escaras	*El 24% y 19% de los pacientes tenían problemas en el manejo de la silla de ruedas, durante el prime-ro y segundo año de seguimiento, respetivamente *Al finalizar el estudio el 66% de los pacientes tenían 48 ele-mentos de soporte para mejorar el uso de la silla de ruedas *Durante el tiempo del estudio, 13.7% (n=4) de los pacientes presentaron dificultades para comer y cambios de posición *Sugieren una silla de ruedas que tenga la posibilidad de in-clinarse hacia atrás además una bandeja o mesa portátil para facilitar la alimentación

46. Osteodensitometría vs escalas FRAX/Q-FRACTURE con o sin corticoides

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor, y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker que reciben corticoides y no reciben corticoides, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor, y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Recomendaciones	Evaluada por todo el grupo con AGREE II
Bushby	2010	Guía de práctica clínica	Sugiere realizar medición de calcio, fosfato, fosfatasa alcalina, niveles de vitamina D, dos veces al año, y considerar la medición de magnesio y hormona paratiroidea, la medición de calcio en orina, sodio y creatinina. Además realizar una medición de densidad ósea con DEXA basal a los 3 años de edad o al iniciar esteroides, repetir anualmente si hay historia de fractura o uso crónico de esteroides, o si previamente se tenían puntajes Z menores a -2 desviaciones estándar. Menciona que el resultado del DEXA debe interpretarse con el puntaje z en niños y el T en adultos	si
Quinlivan	2005	Consenso	La evaluación de la densidad ósea, puede ser corporal total, en usuarios de esteroides se prefiere la vertebral, por la vulnerabilidad de la columna a los esteroides, en adultos usuarios de esteroides por otras enfermedades se mide también en la cabeza femoral. Se mide en el número de desviaciones estándar que la densidad difiere de la media relacionada con la edad, el puntaje Z se refiere a la edad cronológica más que al tamaño o madurez sexual, la interpretación debe ser cuidadosa. Los criterios de la organización mundial de la salud basados en criterios para adultos para osteoporosis basado en puntaje T -2,5 desviaciones estándar que la media de adulto joven, para osteopenia son -1 a -2,5 des-viaciones estándar de la media. En niños sugieren como definición de osteopenia puntajes Z menores de -1,5 desviaciones estándar de la media DEXA es el método preferido , disponible, relativamente barato y usa baja radiación, puede afectarse por la contractura muscular y por deformaciones ósea, siendo difícil la interpretación en niños con estas alteraciones. Para analizar los datos se debería con-tar con información propia de diferentes poblaciones y etnias	no

47. Evaluación neuropsicológica vs test de inteligencia

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas la evaluación neuropsicológica completa comparada con la evaluación de test de inteligencia (cociente intelectual) y con evaluación psicopedagógica, mejora el rendimiento escolar?

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Población	N
Nardes	2012	Brasil	Revisión		
Mento	2011	Italia	Casos y controles	DMD/Artritis Reumatoide Juvenil	14/14
Wang	2011	China	Casos y controles	DMD/Controles	50/50
Wingeier	2011	Suiza	Serie de casos	DMD	25
Taylor	2010	Australia	Transversal	DMD	62
Daoud	2009	Francia	Cohorte	DMD y BDM	81
Desguerre	2009	Francia	Cohorte	DMD	75
Donders	2009	USA	Casos y controles	DMD/Controles hermanos	22/18
Cyrulnik	2008	EUA	Casos y controles	DMD/Controles	20/20
Mochizuki	2008	Japón	Cohorte	DMD	74
Della Coletta	2007	Brasil	Descriptivo (correlación pruebas diagnósticas)	DMD/Controles	20/16
Cyrulnik	2007	EUA	Casos y controles	DMD/Controles hermanos	130/59
Hinton	2007	USA	Casos y controles	DMD/Controles hermanos	50/20
Hinton	2007	USA	Casos y controles	DMD/Controles hermanos	41/41
Hinton	2007	USA	Casos y controles	DMD/Controles hermanos/parálisis cerebral	50/24/23
Marini	2007	Italia	Casos y controles	DMD/Controles	21/40
Poysky	2007	USA	Consenso de expertos		
Cotton	2005	Australia	Metanálisis	DMD	1224
Silva-Pereira	2005	Brasil	Serie de casos	DMD	17
Wicksell	2004	Suecia	Casos y controles	DMD/Controles	20//17
Cotton	2001	Australia	Revisión sistemática	DMD	1116
Bardoni	2000	Italia	Serie de casos	DMD/BMD	12//28
Moizard	2000	Francia	Serie de casos	DMD	12

49. Videofaringolaringoscopia vs videofluroscopia deglutoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica o la videofaringolaringoscopia comparada con la videofluoroscopia deglutoria, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de disfagia y broncoaspiración?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Estándar de Oro	Comparación	Desenlaces	Resultados	Observaciones
Wu CH	1997	Consistencia	28 pacientes con diagnóstico de disfagia a quienes se les realizo videofluoroscopia y videonasofibrolaringoscopia en un periodo menor a 2 semanas	Videofluoroscopia	Videonasofibro-laringoscopia	Escape del alimento antes de iniciar el reflejo deglutorio, residuo faríngeo después de la deglución, penetración laríngea y aspiración laringotraqueal	La frecuencia de desacuerdo vario de 10,7% para la estasis faríngea a 39,3% en la evaluación de un reflejo tusígeno adecuado. Los autores sugieren la videonasofibro-laringoscopia como el examen de elección basado en su sensibilidad para detectar aspiración silente, la posibilidad de evaluación de la anatomía, la facilidad de transporte y la ausencia de exposición a radiación	No se reporta la concordancia global
Logemann	1998	Consistencia	8 sujetos sanos	Videofluoroscopia	Videonasofibro-laringoscopia	Identificación de las fases de la deglución desde su componente oral hasta el esofágico	La videofluoroscopia pudo identificar el inicio y terminación de todos los pasos de la deglución, mientras que la videonasofibrolaringoscopia fue incapaz de hacerlo en 4 pasos: movimiento del hioides, cierre laríngeo al ingreso de la vía aérea, apertura cricofaríngea, contacto de la base de la lengua con la pared faríngea posterior. Se evidencia que la posición alta o baja de la endoscopia es determinante para la observación adecuada de algunas fases de la deglución. La videofluoroscopia debe ser el examen inicial en el estudio de la disfagia. Si el resultado requiere de ampliación específicamente relacionada con la anatomía faríngea y laríngea y acerca de la fisiología del cierre laríngeo, la videonasofibrolaringoscopia se debe solicitar	No se reporta la concordancia global
Madden	2000	Pruebas diagnosticas	20 pares de evaluaciones en 17 pacientes con diagnóstico de disfagia a quienes se les realizo videofluoroscopia y videonasofibrolaringoscopia en un periodo menor a 2 semanas	Videofluoroscopia	Videonasofibro-laringoscopia con pruebas de sensibilidad faríngea	Elevación latinea, escape del alimento antes de iniciar el reflejo deglutorio, residuo faríngeo después de la deglución, aspiración laringotraqueal y efectividad del reflejo tusígeno	La sensibilidad y especificidad para la videonasofibro-laringoscopia fue superior al 80% para todos los desenlaces. El VPP para elevación fue menor al 80% lo mismo que el VPN para residuo	

Tabaee	2006	Consistencia	54 pacientes con diagnóstico de disfagia a quienes se les realizo videofluoroscopia y videonasofibrolaringoscopia en un periodo menor a 2 semanas	Videofluoroscopia	Videonasofibro-laringoscopia con pruebas de sensibilidad faríngea	Escape del alimento antes de iniciar el reflejo deglutorio, residuo faríngeo después de la deglución, penetración laríngea y aspiración laringotraqueal con residuo líquido y blando.	Hubo concordancia completa entre los resultados de los dos exámenes en 51,8% de los pacientes evaluados y discordancias mayores en 35,2% de los pacientes. (Kappa=0,32). La realización de la videonasofibro-laringoscopia cambio la conducta de la dieta en 40% de los casos	
Da Silva	2010	Consistencia	30 niños remitidos a un centro de referencia con sospecha diagnóstica de disfagia. 60% de los pacientes tenían patología pulmonar crónica y 36% tenían antecedente de parálisis cerebral	Videofluoroscopia	Videonasofibro-laringoscopia	Escape del alimento antes de iniciar el reflejo deglutorio, residuo faríngeo después de la deglución, penetración laríngea y aspiración laringotraqueal con residuo líquido y blando. Concordancia interobservador	Se encontró concordancia adecuada para videonasofibro-laringoscopia en penetración laríngea de residuos blandos, penetración laríngea de residuos líquidos, aspiración laringotraqueal de residuos líquidos, residuos faríngeos líquidos y aspiración laringotraqueal con residuos blandos. Los demás parámetros tuvieron concordancia moderada o baja. La comparación de videonasofibrolaringoscopia con videofluoroscopia mostros sensibilidad superior al 80% para residuos faríngeos blandos o líquidos y especificidad superior al 80% en escape de residuos blandos penetración laríngea de residuos blandos, aspiración laringotraqueal de residuos líquidos y blandos. Se recomienda el uso de videonasofibrolaringoscopia en los casos en que la videofluoroscopia no puede realizarse por razones técnicas o del paciente, teniendo en cuenta que es técnicamente más difícil en niños	
Aviv	2000	Ensayo clínico aleatorio	126 pacientes con sospecha de disfagia aleatorizados en un grupo de videofluoroscopia de 76 y uno de videonasofibrolaringoscopia de 50	Videofluoroscopia	Videonasofibro-laringoscopia con pruebas de sensibilidad faríngea	Frecuencia de neumonía espirativa al año de seguimiento	La frecuencia de neumonía en el grupo de videofluoroscopia fue de 18,4% con un tiempo libre de neumonía de 47 días en comparación con el grupo de videonasofibrolaringoscopia que tuvo una frecuencia de neumonía de 12% con un tiempo libre de neumonía de 39 días. La diferencia no fue estadísticamente significativa. Se concluye que los dos métodos tienen desempeño similar	A pesar de denominarse ensayo clínico, la aleatorización no fue adecuada (días de consulta), no existe información acerca del enmascaramiento. La evaluación de los resultados parece ser correcta. El tamaño de muestra es pequeño, con una alta posibilidad de error beta. Es el único estudio que evaluó un desenlace clínico de interés para el paciente

Schepp	2012	Revisión sistemática	4 estudios que compararon protocolos clínicos de tamizaje para disfagia, que no requieran habilidades especializadas en el diagnóstico de disfagia, que tuvieron datos de reproducibilidad y que compararan con un estándar de oro en pacientes con antecedente de evento cerebrovascular	Videofluoroscopia o la escala MASA (Mann Assessment of Swallowing Ability)	Barnes Jewish Hospital Stroke Dysphagia Screen, Modified Mann Assessment of Swallowing Ability, Emergency Physician Swallowing Screening, Toronto Bedside Swallowing Screening Test		La sensibilidad para detección de disfagia varía de 86-96% y la especificidad de 56-74%	Es una revisión sistemática que no permite el metanálisis. Los estudios incluidos son observacionales. Los métodos evaluados son diferentes y los estándares de oro también. Los instrumentos no están validados al idioma español y muchas de las preguntas están dirigidas a síntomas que no ocurren en los pacientes con distrofia muscular
BOURS	2009	Revisión sistemática	11 estudios de buena calidad que compararon protocolos clínicos de tamizaje con un estándar de oro en pacientes con enfermedad neurológica	Videofluoroscopia	Trago de agua, trago con diferentes viscosidades, desaturación de oxigeno, deglución junto con desaturación, hallazgos clínicos sugestivos de penetración o aspiración, antecedentes clínicos y formularios estandarizados		Para la prueba de trago de agua (sensibilidad 27-79%, especificidad 63-88%); trago con diferentes viscosidades (sensibilidad 41-100%, especificidad 57-82%); desaturación de oxigeno (sensibilidad 56-87%, especificidad 39-97%); deglución junto con desaturación (sensibilidad 73-94%, especificidad 63-76%); características clínicas (sensibilidad 33-98%, especificidad 27-84%); antecedentes (sensibilidad 50%, especificidad 76%) y instrumentos estandarizados (sensibilidad 58-93% y especificidad 30-89%)	Es una revisión sistemática que no permite el metaanálisis. Los estudios incluidos son observacionales. Los métodos evaluados son diferentes y los estándares de oro también. Los instrumentos no están validados al idioma español. La prueba con mejor desempeño es la de trago con agua, pero aun así los valores de sensibilidad y especificada son altamente heterogéneos como para asumir que son reproducibles y generalizables

50. Pruebas informales de audución vs adiometría

¿En pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral, las pruebas informales de audición comparadas con la audiometría, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de hipoacusia?

Referencia	Año	País	Tipo de estudio	Población	N
Trevisan	2008	Italia	Serie de casos	Distrofia facioescapulohumeral de inicio en la infancia	6
Balatsouras	2007	Grecia	Casos y controles	Distrofia facioescapulohumeral /Controles sanos emparejados por edad	24/40
Rogers	2002	Reino Unido	Transversal	Distrofia facioescapulohumeral / Resultados del Estudio Nacional de Audición	21

Asesoría Genética

51. Pruebas genéticas de extensión en familiares asintomáticos

¿En un familiar asintomático de un paciente con distrofia muscular de Duchenne o Becker, miotónica tipo 1 y 2, facioescapulohumeral o de cinturas, cuáles factores (tipo de distrofia, genéticos, de expectativa obstétrica y sociales) indican la necesidad de solicitar pruebas genéticas de extensión?

Referencia	Año	Tipo de estudio	Población	Estándar de Oro	Comparación	Edad al diagnóstico	Desenlaces	Resultados	Observaciones
Eggers	1999	Serie de casos	Mujeres en edad reproductiva familiares de pacientes hombres con distrofia muscular de Duchenne recolectados previamente a la disponibilidad de pruebas genéticas para el diagnóstico	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Protocolo de consejería genética que incluye la etiología, el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad, el riesgo genético del aconsejado en porcentaje, la determinación del estado de portador, el diagnóstico prenatal y preclínico, aspectos éticos y psicológicos y el interés y estad emocional de la persona. Se clasificaron los paciente en riesgo muy bajo, bajo intermedio y alto de acuerdo a la historia familiar y al valor de la creatinina sérica Solo se encontró menor frecuencia de reproducción en las mujeres que tuvieron mejor comprensión de las explicaciones que a su vez eran aquellas con nivel sociocultural más alto	

Prévost	2004	Serie de casos	Pacientes con sospecha de distrofia miotónica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Protocolo de consejería que incluye explicación de la historia natural de la enfermedad, y las características genéticas y clínicas. Se exploran los mecanismos de toma de decisiones, las razones para realizar l aprueba y los riesgos de discriminación por los seguiros. Se asegura la confidencialidad y voluntariedad de la prueba. En un segundo encuentro se explora la disposición a recibir el resultado y se explica el resulta de los análisis de forma diferenciada para portadora si no portadores. En un seguimiento se exploran las respuestas emotivas al resultado y se ofrece soporte psicológico para manejar el resultado. En una medición del impacto del resultado con escalas que evalúan la sensación de bienestar no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre portadores si no portadores	
The International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC)	2012	Guida de práctica clínica	Pacientes con distrofia miotónica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Se indica la prueba genética en personas asintomáticas así: 1. Padres de un paciente para determinar cuál de ellos tiene la mutación DM1; 2. Modificar el riesgo a priori de heredar el alelo DM1. 3. No se recomienda la realización de ninguna prueba genética, excepto para aquellos que presentan síntomas y es necesario confirmar el diagnóstico; 4. La evaluación prenatal se indica en padres con diagnóstico confirmado de DM1 y necesidad de evaluar el riesgo fetal; 5. No se recomienda la realización de la prueba si los padres no consideran la suspensión del embarazo como una alternativa. 6. Toda prueba prenatal debería acompañarse de una prueba de los padres para descartar contaminación	Recomendación de consenso de expertos y no sigue la metodología aceptada para el desarrollo de guías de práctica clínica

Yanoov-Sharav	2012	Serie de casos	Pacientes con sospecha de distrofia fascioescapulohumeral	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Protocolo de consejería genética ofrecido por genetistas que incluye pedigrí familiar, explicación del modo de herencia de la distrofia, información acerca del desconocimiento del gene causante de la distrofia y explicación acerca de la zona gris y sus implicaciones como no ser siempre conclusivo y que el diagnóstico prenatal es difícil. Se discutían los aspectos psicológicos de un resultado positivo y sus implicaciones como la dificultad para obtener un seguro de vida. En una consejería posprueba se abordo el grado incerteza del resultado y la necesidad de seguimiento y realización de otras pruebas si el resultado era positivo	No se evalúan los efectos de la consejería. Se reporta la experiencia con casos
Abbs S	2010	Guida de práctica clínica	Portadores asintomáticas con o sin mutación familiar conocida	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	En mujeres en riesgo de heterocigocidad se pueden utilizar los mismos métodos de detección del caso índice, usando este como control. Si la alteración genética del caso índice no se detecta en su madre por los métodos de MLPA, esto no descarta que haya mosaicismo germinal. Si no hay datos disponibles del caso índice se debe seguir los pasos de detección de deleción/duplicación y seguir hasta la secuenciación de acuerdo a las guías sugeridas	Recomendación de consenso de expertos y no sigue la metodología aceptada para el desarrollo de guías de práctica clínica

Anexo 10
Calidad de la Evidencia

15. Tratamiento con esteroides y 17. Tratamiento con esteroides intermitente vs continuo

Referencia: ten Dam K, de Groot IJ, Noordam C, van Alfen N, Hendriks JC, Sie LT. Normal height and weight in a series of ambulant Duchenne muscular dystrophy patients using the 10 day on/10 day off prednisone regimen. Neuromuscul Disord. 2012;22(6):500-4.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Prednisona	No esteroides	Relative (95% CI)	Absolute		
Prolongación de la marcha estudio Dam et al (follow-up 27 a 146 meses grupo con prednisona y 12 a 156 meses grupo sin esteroide months; measured with: Mediana de la edad en años en que perdió la marcha ; range of scores: 8,7-11,8; Better indicated by lower values)												
1	observational studies	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	strong association[5] reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[6]	33	14	-	median 1.5 higher (8.7 to 11.8 higher)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

[1] En el estudio de los 33 pacientes que tomaron prednisona, 31 tenían una dosis de 0,75mg/kg/día los primeros 10 días y los siguientes 10 días no tomaban medicamento. Uno usaba diariamente la prednisona. Uno tomaba la prednisona a esa dosis 10 días y los 20 días siguientes no la usaban.
[2] No se reportan las co-intervenciones para todos los pacientes, ni las diferencias en gravedad de la enfermedad.
[3] El régimen de tratamiento fue diferente entre los pacientes del grupo usuario de esteroides.
[4] No se reporta el intervalo de confianza en el estudio, y no se logró calcular pues no se tiene la varianza. Este desenlace de marcha no era el desenlace principal del estudio.
[5] La distrofia es una enfermedad que indefectiblemente lleva a perder la marcha independiente, por esto un tratamiento que retarde esto es importante.
[6] Se presentaron diferencias en la duración del tratamiento.

Referencias:
McAdam LC, Mayo AL, Alman BA, Biggar WD. The Canadian experience with long-term deflazacort treatment in Duchenne muscular dystrophy. Acta Myol. 2012;31(1):16-20.
Angelini C, Pegoraro E, Turella E, Intino MT, Pini A, Costa C. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. Muscle Nerve. 1994;17(4):386-91.
Houde S, Filiatrault M, Fournier A, Dube J, D'Arcy S, Berube D, et al. Deflazacort use in Duchenne muscular dystrophy: an 8-year follow-up. Pediatr Neurol. 2008;38(3):200-6.
Schram G, Fournier A, Leduc H, Dahdah N, Therien J, Vanasse M, et al. All-cause mortality and cardiovascular outcomes with prophylactic steroid therapy in Duchenne muscular dystrophy. J Am Coll Cardiol. 2013;61(9):948-54.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Deflazacort	No esteroides	Relative (95% CI)	Absolute		
Mortalidad estudio Mc Adam et al (follow-up 18 years[1]; assessed with: Proporción de personas que fallecieron)												
1	observational studies	serious[2]	no serious inconsistency	serious[3]	serious[4]	strong association[5] reduced effect for RR >> 1 or RR <<1[6]	2/40 (5%)	12/34 (35.3%)	RR 0.143 (0.034 to 0.589)[7]	302 fewer per 1000 (from 145 fewer to 341 fewer)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Prolongación de la marcha estudio Angelini et al (follow-up mean 2 years; measured with: Tiempo en meses que tarda en llegar a silla de ruedas luego de inicio del tratamiento; range of scores: 9,5-42.2; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[8]	no serious inconsistency	serious[9]	serious[10]	strong association[11,12]	14	14	-	mean 12.7 higher (4.877 to 20.523 higher)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Prolongacion marcha Cohorte Houde et al (follow-up mean 8 years; measured with: Edad en años en que perdió la marcha, el efecto absoluto es la diferencia de medias entre los usuarios de deflazacort y no usuarios; range of scores: 8,2-13,4; Better indicated by lower values)												
1	observational studies	serious[13]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	strong association[12] reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[14]	12	32	-	mean 1.9 higher (1.142 to 2.658 higher)	⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Mortalidad estudio de Schram et al (follow-up 15 years; assessed with: Proporción de personas que fallecen)												
2	observational studies	serious[15]	no serious inconsistency	serious[16]	serious[4]	strong association[5] reduced effect for RR >> 1 or RR << 1[17]	7/63 (11.1%)	10/23 (43.5%)	RR 0.255 (0.110 to 0.592)	324 fewer per 1000 (from 177 fewer to 387 fewer)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

1 En el estudio de McAdam, el seguimiento fue hasta los 18 años de edad.
2 No se midieron las co-intervenciones, ni las causas de mortalidad, no hubo control de gravedad de la enfermedad, ni la edad de los pacientes.
3 Era diferente la dosis y duración del tratamiento con esteroides en los pacientes.
4 El intervalo de confianza fue calculado pues no está reportado en el estudio primario, es un intervalo amplio, con un tamaño de muestra inadecuado .
5 La distrofia muscular es una enfermedad mortal, no tiene tratamiento curativo, por lo tanto el aumento de la expectativa de vida es importante en el pronóstico de los pacientes.
6 La evolución de la enfermedad no era igual al interior ni entre los grupos.
7 Calculado, no estaba en el estudio.
8 La forma de generar la secuencia de asignación no es clara.
9 El tamaño de la muestra es insuficiente.
10 Solo es un solo ECC.
11 La medición del desenlace no fue igual para todos los pacientes o no se logra comprender claramente en el artículo.

[12] La prolongación de la marcha independiente es un logro importante en el tratamiento de una enfermedad que indefectiblemente lleva al paciente a perder la marcha independiente.
[13] No fueron claras para todos los pacientes, las co-intervenciones como el apoyo de terapia física, o presencia de enfermedades que deterioraran la marcha.
[14] La evolución de la enfermedad no era igual al interior ni entre los grupos.
[15] No es claro para todos los pacientes que fallecieron, si la causa se relacionaba o no con la enfermedad y su tratamiento, o la presencia de otras enfermedades que explicaran la mortalidad. La mayor parte de los pacientes no usuarios de esteroides son de un tiempo, diferente a los de los usuarios de esteroides.
[16] Diferencia en el tipo de esteroide, si bien predominó el deflazacort.
[17] La edad de inicio de los esteroides era variable al interior y entre los grupos.

33. Ejercicio Terapéutico

Referencia: Gianola S, Pecoraro V, Lambiase S, et al. Efficacy of muscle exercise in patients with muscular dystrophy: a systematic review showing a missed opportunity to improve outcomes. PLoS ONE 2013; 8(6): e65414.

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations		Control	Relative (95% CI)	Absolute		
Fuerza Muscular en distrofia de Duchenne (follow-up mean 12-52 weeks; measured with: Diferencia de medias[1]; Better indicated by higher values)												
1	randomised trials	very serious[2,3]	no serious inconsistency[4]	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4	4	-	MD 0.4 higher (0.15 lower to 0.95 higher)[1]	⊕⊕◯◯ LOW	NOT IMPORTANT
Fuerza muscular en Distrofia miotonica y Fascioescapulohumeral (follow-up mean 12-52 weeks; measured with: Diferencia de Medias[1]; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[5]	none	19	19	-	MD 4.18 higher (2.03 lower to 10.39 higher)	⊕⊕◯◯ LOW	NOT IMPORTANT
Resistencia (follow-up mean 12-52 weeks; Better indicated by higher values)												
2	randomised trials	serious[2]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	32	31	-	MD 0.53 lower (1.11 lower to 0.05 higher)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	NOT IMPORTANT

[1] Diferencia de medias medida como *maximal voluntary isometric contracction* (MVIC), con dinamómetro isoquinético.
[2] Según el reporte, la mayoría de los estudios fueron juzgados con bajo riesgo de sesgos, sin embargo solo dos de los cinco estudios fueron asignados aleatoriamente por un método adecuado. Dos estudios no tuvieron un adecuado cegamiento para evaluar los desenlaces.
[3] Este estudio en particular tuvo alto riesgo de sesgos, sin conocerse con claridad el diseño ni la secuencia de aleatorización.
[4] No aplicable en distrofia de Duchenne, pues solo un estudio evaluó este desenlace.
[5] Alta imprecisión, tamaños de muestra muy pequeños.

Anexo 11
Tablas de decisión

Diagnóstico

1. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Duchenne

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Duchenne?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
––	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

2. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en DM Becker

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales, comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia de Becker?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

3. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en miotónica T1

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

4. Signos y síntomas vs Inmunohistoquimica, pruebas moleculares en miotónica T2

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 2?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

5. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en facioescapulohumeral

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o el seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular facioescapulohumeral?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

6. Signos y síntomas vs inmunohistoquímica, pruebas moleculares en distrofias de cinturas

¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares o seguimiento clínico, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para el diagnóstico de distrofia muscular de cinturas?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

7. Creatina quinasa vs inmunohistoquímica con seguimiento clínico

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el valor sérico de la creatina quinasa comparado con el estándar de oro (Inmunohistoquímica más seguimiento clínico), ayuda a discriminar las distrofias musculares tipo Duchenne/Becker, cinturas y fascioescapulohumeral de otras enfermedades neuromusculares?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

8. Electromiografía

¿En un paciente con debilidad muscular y valores séricos de creatina quinasa altos, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene la electromiografía para el diagnóstico de enfermedad primaria de la fibra muscular?

	Calidad de la evidencia	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	No es claro en el reporte si hubo una evaluación ciega de los resultados de la EMG, ya que no se menciona si las personas que interpretaron la EMG conocían los resultados del patrón de oro y viceversa, dando lugar a un posible sesgo de selección. Razón por la cual se califica la evidencia como moderada.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	En el estudio de Shukla y col. la historia familiar de DM fue negativa en el 70 % de los pacientes. Es posible que en estos casos sea más útil un estudio completo con la EMG, no siendo necesaria en casos claros de antecedente familiar de DM, donde la biopsia o el análisis genético sea lo más recomendado desde el inicio de los síntomas.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	No se reportan efectos adversos en los estudios revisados. Pero en general la electromiografía es bien tolerada, es un estudio invasivo y por ende asociado a dolor o incomodidad propia del procedimiento. Puede aparecer equimosis y, muy raras veces, infecciones, lesión nerviosa o neumotórax.
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Es de bajo costo en nuestro país. Según la revisión con los expertos. Y fácil de implementar.
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Es muy probable que los pacientes y los clínicos acepten esta intervención con las demás características arriba expuestas.

	SI		NO	
RECOMENDAR	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

9. Pruebas de Western Blot, inmunohistoquímica vs pruebas moleculares en Duchenne

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot o el estudio con inmunohistoquímica para la distrofina comparada con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	**MUY BAJA**
2	Beneficios importantes	SI	**PROBABLEMENTE**	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	**NO**	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	**PROBABLEMENTE**	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	**PROBABLEMENTE**	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	**PROBABLEMENTE**	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

10. Diagnóstico de laboratorio de distrofia miotónica tipo 1

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba Southern Blot en sangre comparado con el estándar de oro (análisis de expansión de tripletas de DMPK 1) qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	**BAJA**	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	**SI**	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	**NO**	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	**PROBABLEMENTE**	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	**PROBABLEMENTE**	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	**PROBABLEMENTE**	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

11. Diagnóstico de laboratorio de distrofia fascioescapulohumeral

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular fascioescapulohumeral el análisis por Southern Blot de repeticiones en la región D4Z4 qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia facioescapulohumeral?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

12. Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas

¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular de cinturas, las pruebas de Western Blot para calpaína 3, disferlina, sarcoglicanos y lamina A/C comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tienen para diagnóstico de estas distrofias?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI

4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

13. Diagnóstico de laboratorio de distrofia de cinturas tipo 2B

¿En pacientes con sospecha de disferlinopatía, la prueba de inmunoblot en sangre comparada con las pruebas moleculares que exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas tipo 2B o disferlinopatía?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

Tratamiento

15. Tratamiento con esteroides

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne dar tratamiento con esteroides comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga, mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a dos años?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	Se encontró un ensayo clínico, que evaluó la prolongación de la marcha, como uno de los desenlaces pero no el principal; en este la generación de la secuencia de asignación no fue clara. El otro ensayo clínico solo media algunos desenlaces de seguridad. Las revisiones sistemáticas de la literatura median desenlaces de fuerza o ángulos de movilidad. Los estudios observacionales si median los desenlaces de la pregunta, la gran mayoría con deflazacort. En general los estudios con reporte insuficiente de cointervenciones, diferentes edades, tiempos de evolución de la enfermedad, régimen de tratamiento, formas de medición de los desenlaces.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	En los estudios observacionales el desenlace de reducción de mortalidad, en observacionales, y un ensayo clínico la prolongación de la marcha, en un observacional menor progresión de la escoliosis, pero no aclara la presencia de otras variables que pueden afectar estos desenlaces.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	El tiempo de seguimiento en los ensayos clínicos dificultó medir los efectos adversos. En los estudios observacionales fracturas, especialmente vertebrales, aumento de peso, reducción de la talla, cataratas, con menor frecuencia hipokalemia, síntomas gastrointestinales, incremento del apetito, cambios comportamentales, apariencia cushinoide, acné, excesivo crecimiento de cabello , pubertad retardad, hipertensión, intolerancia glucosa. En un estudio observacional la obesidad llevó a suspenderlo.
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Probablemente es fácil de emplear pero el deflazacort no está en el plan obligatorio de salud, y se requieren medicamentos y exámenes para controlar los efectos secundarios,
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Es muy probable que los pacientes y los clínicos acepten esta intervención con las demás características arriba expuestas.

	SI		**NO**	
RECOMENDAR	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**

16. Tratamiento con esteroides en pacientes con Duchenne asintomáticos

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con esteroides en pacientes sin debilidad comparado con el inicio de esteroides en pacientes con debilidad, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a uno y cinco años?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	El desenlace de mortalidad, de nuestra pregunta sobre inicio de esteroides en pacientes asintomático uno y cinco años, no pudo evaluarse, pues no se encontró evidencia suficiente, ni directa, en pacientes sin debilidad se encontró un estudio en pocos pacientes con pérdida de la mitad de ellos. Desenlaces importantes como la escoliosis no se midieron.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Al parecer se preserva la capacidad de caminar independiente más tiempo si el inicio es temprano antes de la debilidad, pero no confirmado con estudios adecuados, es por la explicación fisiopatológica y lo observado en el pequeño estudio descrito.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	Los estudios de seguimiento a largo plazo de gran cantidad de pacientes son con pacientes sintomáticos. El único estudio que reporta, al parecer, inicio del tratamiento en asintomáticos fue en 4 pacientes, y presentaron obesidad, una fractura por caída, densidad ósea inferior a la normal para edad, disminución velocidad crecimiento, pubertad retardada. Algunos autores de guías consideran que entre más prolongada sea la exposición a esteroides serán mayores los efectos, pero esto no se ha documentado con estudios.
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Los efectos secundarios que puede generar este tratamiento prolongado con esteroides demandan gran cuidado médico, exámenes de seguimiento y tratamiento de las posibles complicaciones,
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Es muy probable que los pacientes y los clínicos acepten esta intervención.

	SI		**NO**	
RECOMENDACIÓN 1	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**
RECOMENDACIÓN 2				

17. Tratamiento con esteroides intermitente vs continúo

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con deflazacort o con prednisona intermitente comparado con el tratamiento con prednisona continua, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de escoliosis, la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de cataratas o de fracturas patológicas de cadera o fracturas no vertebrales, a un año?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	Consideramos que la calidad de la evidencia es baja, se incluyen dos ensayos clínicos, y dos metanálisis, los desenlaces no son los planteados en la pregunta. Además un ensayo clínico comparando deflazacort y prednisona pero no fue claro el método que usaron para hacer la asignación aleatoria. Esta fue la única comparación directa deflazacort prednisona, el resto de la decisión se tomó con evidencia indirecta. El único ensayo clínico que comparaba la dosis intermitente y la diaria de prednisona tenía un diseño de buena calidad, pero los desenlaces no estaban centrados en el paciente, y las estimaciones eran imprecisas. El otros estudios que hacían comparaciones entre dosis diaria e intermitente, tenía comparación indirecta; en uno no está claro el estado de evolución de la enfermedad ni las intervenciones que recibían diferentes cada grupo de pacientes. La mayoría de los estimadores calculados para los desenlaces son imprecisos, otros no reportan. Se incluyeron dos revisiones sistemáticas que habían sido propuestas como meta-análisis pero la presentación diferentes de los desenlaces dificultó el calcular un estimador global, si lo hicieron con algunos desenlaces de escalas, pero no los desenlaces que se consideraron para esta pregunta centrados en el paciente.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMEN-TE**	**PROBABLEMEN-TE NO**	**NO**	En uno de los ensayos los resultados de pruebas funcionales a un año, parecen favorecer el deflazacort en números absolutos pero no tenía significado estadístico. Otro de los ensayos no mostró diferencias entre régimen diario e intermitente. Pero los estudios observacionales que compararon diaria e intermitente no se encontraron diferencias precisas entre estos esquemas para la perdida de la marcha ni para pruebas funcionales, en tres de ellos, pero en los demás estudios fue más lenta la perdida en el régimen diario, fue menor la proporción de escoliosis en el diario, en las escalas funcionales si fue preciso el hallazgo de deterioro más lento en el régimen diario.
3	**Efectos Adversos impor-tantes**	**NO**	**PROBABLEMEN-TE NO**	**PROBABLEMEN-TE**	**SI**	El tiempo de seguimiento en los ensayos clínicos dificultó medir los efectos adversos. En los estudios observacionales fracturas, especialmente vertebrales, aumento de peso, reducción de la talla, cataratas, al parecer fueron más frecuentes en el régimen diario, las cataratas con el deflazacort, el aumento de peso con la prednisona, pero la baja calidad de los estudios, la imprecisión lleva con dificultades en la extrapolación de estos resultados. Con menor frecuencia en algunos no se encontró, hipokalemia, síntomas gastrointestinales, incremento del apetito, cambios comportamentales, apariencia cushinoide, acné, excesivo crecimiento de cabello , pubertad retardad, hipertensión, intolerancia glucosa, aumento de infecciones, sin clara diferencia entre los regímenes o los tipos de esteroide.

4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMEN-TE**	**PROBABLEMEN-TE NO**	**NO**	Probablemente es fácil de emplear pero el deflazacort no está en el plan obligatorio de salud, y se requieren medicamentos y exámenes para controlar los efectos secundarios para cualquier esteroide o régimen que se seleccione
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMEN-TE**	**PROBABLEMEN-TE NO**	**NO**	
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMEN-TE**	**PROBABLEMEN-TE NO**	**NO**	

	SI		**NO**	
RECOMENDACIÓN	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**

18. Tratamiento con ataluren

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con ataluren comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	No se encontraron estudios, solo referencia a ellos en revisiones que muestran una lógica en el planteamiento pero no un ensayo.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMEN-TE**	**PROBABLEMEN-TE NO**	**NO**	
3	**Efectos Adversos impor-tantes**	**NO**	**PROBABLEMEN-TE NO**	**PROBABLEMEN-TE**	**SI**	
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMEN-TE**	**PROBABLEMEN-TE NO**	**NO**	
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMEN-TE**	**PROBABLEMEN-TE NO**	**NO**	
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMEN-TE**	**PROBABLEMEN-TE NO**	**NO**	

	SI		**NO**	
RECOMENDACIÓN	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**

19. Tratamiento con creatina

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con creatina comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	No se encontraron estudios que compararan con esteroides, solo con placebo y con un desenlace que no es el que se buscaba en la pregunta.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Al compararlo con placebo en el desenlace máxima contracción muscular voluntaria, pero no hay claridad en los desenlaces que se quería tener.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	No describieron al compararlo con placebo.
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	No se sabe el costo, probablemente sea fácil de implementar por no describir efectos adversos al compararlo con placebo.
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Probablemente se acepte, en las comparaciones con placebo las medidas subjetivas de padres fueron favorables a la creatina.

	SI		**NO**	
RECOMENDACIÓN	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**

20. Tratamiento con modafinilo distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con hipersomnia diurna, el tratamiento con modafinilo comparado con no darlo mejora la calidad de vida, disminuye la somnolencia diurna y no aumenta la hipertensión pulmonar, a dos meses?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	Solo 1 estudio comparó con mediciones objetivas validadas, la mejoría de la somnolencia diurna.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Al compararlo con placebo en el desenlace subjetivo sí hay mejoría, pero el único estudio incluido en la revisión con medición objetiva adecuada, no mostró diferencia.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	Si bien no se describió la hipertensión pulmonar, el poco tiempo de seguimiento, un mes, puede explicar esto.

4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Por la cronicidad de la patología los costos probablemente serían altos. Probablemente sea fácil de implementar, pero no están claro los efectos a largo plazo.
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Probablemente se acepte, en las comparaciones con placebo las medidas subjetivas de disminución de somnolencia, fueron favorables al modafinilo.

RECOMENDACIÓN	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

Dieta y Suplementos

21. Dieta alta en proteínas

¿En pacientes con distrofia muscular, la dieta alta en proteínas comparada con no hacer cambios en la dieta, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

22. Uso de suplementos alimenticios

¿En pacientes con distrofia muscular el uso de suplementos como ácidos grasos, omega 3, vitamina E o selenio comparado con no usar suplementos, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	**BAJA**	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	**NO**
3	Efectos Adversos importantes	**NO**	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	**PROBABLEMENTE**	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	**SI**	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	**SI**	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	**FUERTE**	Débil

23. Tratamiento de osteoporosis

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntomas de debilidad, el uso de esteroide con suplemento de calcio, vitamina D y bifosfonato o el uso de esteroide con suplemento de calcio y vitamina D durante un año comparado con el tratamiento con esteroide sin suplementos, reduce la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, y no vertebrales y no aumenta los síntomas de intolerancia gástrica a dos y cinco años?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	**BAJA**	MUY BAJA	Solo se encontraron estudios observacionales retrospectivos, uno prospectivo, uno de intervención y como cointervención en los estudios de esteroides.
2	Beneficios importantes	SI	**PROBABLEMENTE**	PROBABLEMENTE NO	NO	Un estudio retrospectivo sugiere un efecto en la sobrevida con los bifosfonatos, no claro en fracturas. Calcio y vitamina D reduce fractura si se dan para reponer déficit no claro como profilaxis primaria.

3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	Calcio y vitamina D gastrointestinales, pero poco reportado, hipercalcemia y nefrocalcinosis, hipoplasia dentaria. No claro los de bifosfonatos orales, en los venosos gastrointestinales, hipocalcemia, exacerbación del déficit de vitamina D, osteonecrósis, osteoporosis ambos como reporte de caso y no claro teratogenicidad.
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Probablemente no es fácil los bifosfonatos por ser venosos los que se han usado en niños y exige canalización venosa.
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Probablemente sí.

	SI		**NO**	
RECOMENDACIÓN	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**

24. Tratamiento con células madre

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con células madre, comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente y no aumenta la frecuencia de infección local y sepsis a un año?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	Solo se encontraron estudios básicos, revisiones, reporte de un caso, y tres ensayos clínicos fase I y II que fueron negativos.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	En los estudios en animales y la propuesta teórica es promisoria, pero en los ensayos no se ha tenido buena respuesta, solo el reporte de caso fue benéfico.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	La información de estudios de seguridad ha mostrados infecciones, cambios en la función renal y la presión arterial, pero en el seguimiento de 6 meses a 1 años, en un estudio 18 meses no son incapacitantes.
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Probablemente no es fácil por la inmunosupresión que implica.
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Probablemente sí.

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

Indicaciones de Tratamiento Quirúrgico

25. Cirugía, ortésis y tratamiento expectante para la escoliosis en Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía de fijación espinal comparada con la ortésis, es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular y escoliosis >20°, la cirugía de fijación espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar el mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis >20°, la ortésis espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, disminuir la disnea y el dolor, mejorar la apariencia física, el posicionamiento en la silla de ruedas y la calidad de vida, a uno y tres años?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA	La calidad es muy baja, todos son observacionales, series de casos retrospectivos en su mayoría, sin medidas de asociación ni control de sesgos, solo estudios descriptivos.
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Los estudios observacionales muestran que la cirugía puede mejorar el posicionamiento en la silla, la habilidad, la postura, simplificar los cuidados de enfermería, mejorar la autoestima, la calidad de vida y la satisfacción del paciente.
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI	La cirugía puede aumentar la mortalidad (1,4-5%) y el riesgo de complicaciones graves (68%).
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	La cirugía implica todos los costos inherentes a la hospitalización y el procedimiento en sí, además el tratamiento de eventuales complicaciones.
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	La cx está disponible en Colombia en hospitales de alta complejidad.
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Ante la falta de otras opciones es factible que los pacientes y sus padres acepten el procedimiento

	SI		NO	
RECOMENDAR CIRUGÍA	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil
RECOMENDAR ORTÉSIS				

26. ATA, OTP y tratamiento expectante para pie en equino en Duchenne

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con la ortésis tobillo-pie (OTP), es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y con deformidad de pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la capacidad de caminar de forma independiente, mejorar la calidad de vida, disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA	La calidad del total de los estudios evaluados es muy baja. La mayoría son series de casos retrospectivas y revisiones sistemáticas con alta heterogeneidad incluyendo muchas patologías en los análisis y con solo un estudio para la población con DMD que aunque es un ensayo clínico controlado (ECC) la asignación aleatoria no es muy clara y sin cegamiento de la intervención, la cual involucró otras cirugías además del ATA.
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	La cirugía corrigió las deformidades, pero no se ha demostrado que la cirugía precoz genere algún beneficio sobre la fuerza o la función.
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI	Las complicaciones reportadas en la cirugía tienen que ver con procesos de edema y cicatrización. Se ha reportado pérdida de la funcionalidad en alargamientos inadecuados. Forst reporta que en todos los casos no hubo complicaciones importantes en la cirugía, la anestesia y postoperatorio. Sin embargo, la mayoría de los niños desarrollaron una formación de queloides. 4 casos con retraso en la cicatrización de las heridas. No hay reportes infecciones o muerte
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	No se realizaron búsquedas de estudios de costo-efectividad.
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Aunque en Colombia y en el Sistema de Salud hay dificultades para implementar estrategias de tipo psicosocial y relacionadas con la salud mental.
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	En general, es posible que la mayoría de los clínicos y los pacientes estén de acuerdo con la cirugía.

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil
		■		

27. Fijación escapular

¿En pacientes con distrofia muscular, realizar la cirugía de fijación de la escapula comparado con no hacerlo, es más efectivo para mantener la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), funcionamiento ocupacional, mejorar la calidad de vida y disminuir el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	■ BAJA	MUY BAJA	Se trata de reportes y series de casos, que miden básicamente como desenlace la mejoría en la abducción del hombro.
2	Beneficios importantes	SI	■ PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Básicamente se mejora la abducción del hombro, lo cual eventualmente podría disminuir algunas limitaciones del paciente.
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	■ SI	No se reportan muertes por el procedimiento pero si hay alta morbilidad peri-operatoria.
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	■ PROBABLEMENTE NO	NO	Implica los costos inherentes a un procedimiento quirúrgico y al tratamiento de eventuales complicaciones.
5	Fácil de implementar	SI	■ PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	En hospitales de tercer nivel con recurso de ortopedista.
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	■ PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Probablemente dada la falta de otras opciones de tratamiento.

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil
		■		

28. Cirugías de alargamiento tendinoso vs tratamiento expectante

¿En pacientes con distrofia muscular con o sin ambulación con contracturas articulares, las cirugías de alargamiento tendinoso comparadas con tratamiento expectante, mejoran la calidad de vida y la independencia funcional en actividades de la vida diaria básicas e instrumentales, disminuye el dolor, sin aumentar el riesgo de infección local o muerte a uno y tres años?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	La calidad de la evidencia es baja o muy baja, se trata generalmente de series de casos, algunas de las cuales no incluyen específicamente pacientes que ya estén en silla de ruedas, sino pacientes que aun son capaces de deambular. Los estudios se enfocan básicamente a pacientes con distrofia muscular de Duchenne. Ninguno de los desenlaces de nuestra pregunta fue evaluado directamente. La mejoría de las contracturas y en los arcos de movimiento con la cirugía o las ortésis reportada en los estudios identificados no da una estimación objetiva directa en términos de mejoría de la calidad de vida, dolor e independencia funcional.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Las cirugías de alargamiento tendinoso en general mejoran los arcos de movimiento y por ende la prevención y tratamiento de las contracturas. También hay reportes que coinciden en que la cirugía puede prolongar capacidad de marcha e indirectamente mejorar la independencia funcional. Hay evidencia que sugiere que el uso nocturno de las OTP puede proteger de contracturas del tobillo, ayudar a corregir la marcha y mejorar el equilibrio. El manejo de las contracturas articulares requiere un manejo integral de especialistas neuromusculares, fisiatras y ortopedistas, con el objetivo de evaluar el mejor tratamiento y los beneficios individuales.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	Son muy pocos los reportados. Las series de casos quirúrgicos muestran una morbilidad y mortalidad perioperatoria muy baja. Se reporta un caso de infección superficial en el sitio de incisión, además un paciente falleció inmediatamente después de una cirugía de rodilla. Scher menciona un pie en equinovaro desarrollado en el postoperatorio inmediato, posiblemente debido a la pérdida de fijación de la transferencia tendinosa. En la serie de casos de Griffet también reporta que un paciente presentó hipoestesia en el arco del pie que resolvió espontáneamente. Manzur reportó hinchazón en el sitio de la tenotomía del Aquiles en uno de los pacientes asignados al grupo quirúrgico.
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	No fueron encontrados estudios de costo-efectividad para las intervenciones evaluadas, sin embargo en la revisión sistemática de Prabhu mencionan la posibilidad de altos costos en terapias con los movimientos pasivos. La cirugía igualmente puede ser de alto costo.
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Es probable desde el punto de vista de los expertos.
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	En general, es posible que la mayoría de los clínicos y los pacientes estén de acuerdo.

	SI		**NO**	
RECOMENDACIÓN	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**

Tratamiento con dispositivos

29. Uso nocturno de dispositivos de presión positiva

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos o el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocian con un aumento en la aparición neumotórax y de hemorragia de tráquea, a un año?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	Solo se encontraron estudios observacionales que media uno de los desenlaces planteados en la pregunta, con limitaciones para el análisis.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	En los estudios observacionales el desenlace de reducción de mortalidad, pero no aclara la presencia de otras variables que pueden variar la medida.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	La información de estudios observacionales no sugiere esto pero el seguimiento varió entre ellos.
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Probablemente es fácil de emplear pues las molestias reportadas en los grupos con mayor número de pacientes fueron informadas como leves.
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Probablemente sí.

	SI		**NO**	
RECOMENDACIÓN	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**

30. Marcapaso diafragmático

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, la implantación de un marcapaso diafragmático comparado con no hacerlo, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a infección en el área de inserción a 6 meses y un año?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA	No se encontraron estudios, solo referencia a ellos en revisiones que muestran una lógica en el planteamiento pero no un ensayo.
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI	
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil
			■	

31. Dispositivos de ventilación en pacientes con distrofia miotónica

¿En pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a aparición de neumotórax ni a hemorragia de tráquea a un año?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA	Estudios descriptivos, uno reportó calidad de vida pero no comparo entre pacientes usaban dispositivo y quienes no, con pérdidas de datos al inicio del estudio dificultando la comparación antes y después. Un estudio observacional con sesgos de selección, no clara medición de variables de confusión.
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Mejoría de la hipoxemia e hipercapnia, no se encontró reporte de mortalidad, calidad de vida, disnea.
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI	En un estudio, pero no se tenía claro el tipo de distrofia del paciente, no en los estudios específicos de miotónica, no hemorragia traqueal.
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Probablemente no es fácil de emplear pues hubo menor adherencia por bloqueo nasal, dificultad para dormir y falta de mejoría de la somnolencia diurna.
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Probablemente sí, pero la adherencia de los pacientes que fue menor en ese estudio observacional por comodidad de los pacientes podría interferir en la aceptación de estos.

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

32. Terapia respiratoria en distrofia muscular de Duchenne

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, hacer terapia respiratoria comparada con no hacerla, reduce la mortalidad y la frecuencia de infección respiratoria y mejora la calidad de vida y la disnea en un año?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

	SI		NO	
RECOMENDAR	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

Rehabilitación

33. Ejercicio Terapéutico

¿En pacientes con distrofia muscular el ejercicio de fortalecimiento excéntrico, isométrico, isotónico o el aeróbico comparado con el cuidado usual, mejora la independencia funcional en actividades diarias (básicas e instrumentales) a uno y tres años?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	El desenlace de nuestra pregunta sobre independencia funcional en actividades diarias (básicas e instrumentales) a uno y tres años, no pudo evaluarse, pues no se encontró evidencia para el seguimiento ni para el desenlace. Tampoco pudimos hacer claridad con relación al ejercicio isométrico e isotónico con la evidencia disponible.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	A corto plazo, la ganancia de fuerza o de resistencia obtenida puede ser útil para el paciente.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	En el seguimiento a corto plazo solo se reportan posibles daños por aumento de las enzimas musculares y, en algunos casos, de fatiga y mialgias. No es claro el papel del ejercicio a largo plazo.
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Los programas de entrenamiento pueden realizarse en casa, es posible que no haya que invertir muchos recursos para su implementación.
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Es muy probable que los pacientes y los clínicos acepten esta intervención con las demás características arriba expuestas.

	SI		**NO**	
RECOMENDACIÓN	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**

Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas

34. OTP y ORTP versus tratamiento expectante

¿En niños con distrofia muscular que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la ortésis tobillo-pie (OTP) o la ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) comparadas con el tratamiento expectante, son más efectivas para preservar la capacidad de caminar de forma independiente y mejorar la calidad de vida a uno y tres años?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA	Una revisión sistemática con alta heterogeneidad, un ECC y la mayoría series de casos.
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Aunque no se mejora la marcha funcional, parece que mejora la marcha asistida y bipedestación, aunque con mala calidad de la evidencia.
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI	No se reportan. El artículo que habla de ellos dice que son bien aceptadas.
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Solo requiere la evaluación y prescripción de un médico y la elaboración y adaptación de un ortesista.
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Faltan estudios en nuestra población, pero probablemente sí.

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

35. Silla de ruedas

¿En pacientes con distrofia muscular con alteración de la marcha, el uso de silla de ruedas eléctrica comparada con la silla de ruedas manual, mejora la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales), la calidad de vida y el funcionamiento ocupacional a uno y tres años?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA	Los estudios identificados son estudios descriptivos, los cuales no responden con la pregunta. No se identificó ningún ECC que evaluara la silla de ruedas manual versus la eléctrica. Por lo tanto la calidad de la evidencia es muy baja.
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	El uso de la silla de ruedas es inminente en el cuadro clínico de la Distrofia Muscular, la evidencia describe con mayor detalle en la Distrofia Muscular de Duchenne.
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI	Algunos efectos adversos mencionados incluyen dificultad para agarrar al paciente por la parte de atrás para realizar una trasferencia. Ocasionalmente la ropa del paciente queda enganchada en la silla de ruedas, el cuidador sufre laceraciones al manejar el paciente con la silla de ruedas eléctrica. La accesibilidad de espacios diferentes a la casa, en silla de ruedas eléctrica puede ser difícil.

4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	No se realizaron búsquedas de estudios de costo-efectividad.
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Si el paciente requiere una silla de ruedas eléctrica antes de indicarla, se deben tomar en consideración aspectos económicos, familiares, e individuales (compromiso cognitivo del paciente (compromiso cognitivo del paciente) y el de la movilización (falta de transporte acondicionado para silla de ruedas, características del terreno, barreras arquitectónicas, etc.)
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	En general la mayoría de los clínicos y todos los pacientes encuestados estuvieron de acuerdo con el uso de la silla con motor.

	SI		**NO**	
RECOMENDACIÓN	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**

Intervención Psicosocial

36. Estrategias de terapia familia e Intervención psicológica

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, la intervención psicológica comparada con el cuidado usual, disminuye la ansiedad, la depresión y mejora la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, las estrategias de terapia de familia comparadas con el cuidado usual, disminuyen la ansiedad, la depresión y mejoran la calidad de vida y la relación de pareja a uno y tres años?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	Los estudios identificados son de baja calidad, RS realizadas en otras poblaciones y la mayoría estudios descriptivos que aunque no responden adecuadamente la pregunta, son evidencia de la importancia y la necesidad de un acompañamiento psicológico individual y familiar.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Los beneficios con estas intervenciones son relevantes. Cuando la familia está debidamente educada, los pacientes y padres pueden ser activos participantes en las decisiones de vida o muerte, haciendo más fácil la toma de decisiones en procedimientos y conductas.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	No se reportaron riesgos con la intervención psicológica o la terapia familiar.

4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	No se realizaron búsquedas de estudios de costo-efectividad.
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Aunque en Colombia y en el Sistema de Salud hay dificultades para implementar estrategias de tipo psicosocial y relacionadas con la salud mental.
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	En general, es posible que la mayoría de los clínicos y los pacientes estén de acuerdo con las intervenciones evaluadas según el artículo de Poysky J y Kinnett K. el cual muestra las experiencias y conclusiones de los pacientes y clínicos en DMD.

	SI		**NO**	
	FUERTE	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**
RECOMENDACIÓN 1				
RECOMENDACIÓN 2				

37. Estrategias lúdicas y recreativas versus fisioterapia

¿En pacientes con distrofia muscular las estrategias lúdicas y recreativas comparadas con fisioterapia, mejoran la capacidad de caminar en forma independiente, la calidad de vida y el bienestar emocional?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**		**BAJA**	**MUY BAJA**	Solo un estudio identificado fue realizado en población con DM: la descripción de Parkyn y Coveney es una evaluación cualitativa sobre la terapia recreacional y social para niños con DM, sin embargo solo reporta la opinión y experiencias de los padres principalmente, sin estimar objetivamente los desenlaces de interés. Se analizaron RS y ECC de moderada calidad metodológica pero todas en poblaciones que no incluyen la DM y con diversas modalidades dentro de la Terapia recreativa. El meta-análisis de Nimer y Lundahl presenta alta heterogeneidad clínica, las demás revisiones sistemáticas son descriptivas.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**DESCONOCIDOS**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Los beneficios con estas intervenciones en DM son desconocidos.

3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	DESCONOCIDOS	PROBABLEMENTE	SI	No se conocen los riesgos con las intervenciones evaluadas.
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE		PROBABLEMENTE NO	NO	Los costos pueden llegar a ser altos con algunas terapias, principalmente las que incluyen animales (Fiksdal BL, Houlihan D, Barnes AC. Dolphin-Assisted Therapy: Claims versus Evidence. Autism Res Treat. 2012; 2012: 839792)
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	DESCONOCIDO	PROBABLEMENTE NO	NO	No es posible saberse. Las intervenciones son muy variadas.
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	DESCONOCIDOS	PROBABLEMENTE NO	NO	Sin evidencia a favor, no es claro determinar la aceptación de los clínicos. Es posible que los pacientes puedan aceptar este tipo de terapias.

	SI			NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	SIN RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil

38. Escalas de seguimiento

¿En pacientes con distrofia muscular las escalas funcionales comparadas con las pruebas de laboratorio o marcadores biológicos, son más precisas para evaluar el pronóstico sobre la capacidad de caminar de forma independiente, la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas e instrumentales) y el funcionamiento ocupacional, a uno y tres años?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

Complicaciones

39. Cuándo está indicada la realización de una evaluación por cardiología

¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, cuándo se debe hacer la evaluación por cardiología?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

40. Electrocardiograma en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de un electrocardiograma?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

41. EKG o gammagrafía de perfusión miocárdica vs RNM

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de cardiomiopatía, el ecocardiograma o gammagrafía de perfusión miocárdica comparado con la Resonancia Nuclear Magnética es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar cardiomiopatía?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

42. Gammagrafía ventilación perfusión o gases arteriales vs espirometría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar, la gammagrafía ventilación perfusión o los gases arteriales comparada con la espirometría es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar enfermedad restrictiva pulmonar?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI

4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

RECOMENDAR	SI		NO	
	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

43. Cuándo está indicada la realización de una polisomnografía con oximetría

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne- Becker, cintura-miembro, miotónica cuándo está indicada la realización de una polisomnografía completa con oximetría?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA	Fue poca la evidencia y es indirecta, pues los desenlaces de la pregunta y la comparación directa no pudo encontrarse en los estudios, la información disponible es especialmente consensos de expertos y reportes de caso, que fueron usados para realizar la recomendación por ser la única evidencia encontrada.
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Detectar la hipoxemia e hipercapnia nocturna oportunamente.
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI	La información disponible no sugiere eventos adversos.
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Probablemente sí, pero requerirá apoyo para transporte si el paciente está limitado a silla de ruedas.
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Probablemente sí.

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

44. Polisomnografía completa vs ambulatoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker o de cinturas y sospecha de síndrome de apnea e hipopnea de sueño, la polisomnografía completa comparada con la poligrafía ambulatoria es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar apnea de sueño?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA	Los únicos estudios encontrados para responde la pregunta son reportes de caso, o consensos de expertos, con la limitada y difícil posibilidad de replicar y aplicar de las conclusiones derivadas de estos estudios. Se tomaron estudios de poligrafía ambulatoria en población general porque era lo único disponible para responder al menos indirectamente la pregunta.
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	La polisomnografía completa es la prueba de oro para apnea del sueño, tiene sensores que permiten identificar etapas de sueño y su fragmentación.
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI	La información disponible no sugiere eventos adversos.
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Probablemente es fácil de implementar en el país pues se dispone de laboratorios en ciudades principales, el polisomnograma tiene costos significativos y requerirá apoyo para transporte si el paciente está limitado a silla de ruedas.
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO	Con educación significativa a los pacientes y las familias, sensibilización al personal de salud.

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

45. Prueba para diagnosticar escoliosis en distrofia muscular Duchenne-Becker

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne y Becker cuando está indicada la realización de una prueba para diagnosticar escoliosis?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	La calidad de la evidencia es muy baja. La mayoría son reportes de casos, sin control de sesgos ni medidas de asociación. También se decidió incluir revisiones narrativas de expertos en el tema, debido a la naturaleza de la pregunta desde el punto de vista del conocimiento de la historia natural y del pronóstico de la enfermedad.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Aunque existe controversia en el tratamiento de esta condición, y no se ha demostrado que la cirugía de fusión espinal preserve la función pulmonar, se sugiere detectar tempranamente esta condición con el objetivo de vigilar su progresión y considerar el posible beneficio de una intervención para mejorar el posicionamiento en la silla de ruedas y la apariencia física.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	No aplica.
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	El seguimiento clínico y radiológico para el diagnostico de escoliosis probablemente no implique demasiados costos ni desencadena complicaciones adicionales. Una posterior cirugía si implica todos los costos inherentes a la hospitalización y el procedimiento en sí, además el tratamiento de eventuales complicaciones.
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Conducta fácil de implementar en el seguimiento de estos pacientes
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Los expertos según las Guías revisadas y los estudios identificados coinciden en que en el seguimiento debe ser incluso cada 6 meses después de que el paciente necesita la silla de ruedas.

	SI		**NO**	
RECOMENDACIÓN	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**

46. Osteodensitometría vs escalas FRAX/Q-FRACTURE con o sin corticoides

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor, y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker que reciben corticoides y no reciben corticoides, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor, y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?

1	**Calidad de la evidencia**	**ALTA**	**MODERADA**	**BAJA**	**MUY BAJA**	No se encontraron estudios que respondieran directamente la pregunta.
2	**Beneficios importantes**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	En otras enfermedades se usan mejor los puntajes Q fracture y el FRAX para predecir el riesgo de fractura e iniciar un tratamiento, teniendo claro que el FRAX requiere la densitometría, y que todos los estudios en DMD son con densitometría.
3	**Efectos Adversos importantes**	**NO**	**PROBABLEMENTE NO**	**PROBABLEMENTE**	**SI**	No aplica.
4	**Bajo Costo**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Probablemente no se usa la densitometría, o el puntaje FRAX que la incluye, pero no se encontró reporte de esto en pacientes con DMD. La implementación de los puntajes exige una capacitación a los médicos en cómo realizarlos, si bien están en páginas gratis en internet. La implementación de la densitometría exige entrenamiento en lectura por la dificultad en interpretación en pacientes con contracturas o deformidades por fracturas previas o índice de grasa corporal alto, como ocurre en DMD.
5	**Fácil de implementar**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	
6	**Aceptado en las partes interesadas**	**SI**	**PROBABLEMENTE**	**PROBABLEMENTE NO**	**NO**	Probablemente sí.

	SI		**NO**	
RECOMENDACIÓN	**FUERTE**	**Débil**	**FUERTE**	**Débil**

47. Evaluación neuropsicológica vs test de inteligencia

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas la evaluación neuropsicológica completa comparada con la evaluación de test de inteligencia (cociente intelectual) y con evaluación psicopedagógica, mejora el rendimiento escolar?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

48. Evaluación siquiátrica especializada vs escalas

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica con escalas comparada con la evaluación psiquiátrica especializada, es más precisa (VP, VN, FP, FN, Sensibilidad, Especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de trastornos del afecto (ansiedad- depresión)?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

49. Videofaringolaringoscopia vs videofluroscopia deglutoria

¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica o la videofaringolaringoscopia comparada con la videofluoroscopia deglutoria, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de disfagia y broncoaspiración?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

50. Pruebas informales de audución vs adiometría

¿En pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral, las pruebas informales de audición comparadas con la audiometría, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de hipoacusia?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

Asesoría Genética

51. Pruebas genéticas de extensión en familiares asintomáticos

¿En un familiar asintomático de un paciente con distrofia muscular de Duchenne o Becker, miotónica tipo 1 y 2, facioescapulohumeral o de cinturas, cuáles factores (tipo de distrofia, genéticos, de expectativa obstétrica y sociales) indican la necesidad de solicitar pruebas genéticas de extensión?

1	Calidad de la evidencia	ALTA	MODERADA	BAJA	MUY BAJA
2	Beneficios importantes	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
3	Efectos Adversos importantes	NO	PROBABLEMENTE NO	PROBABLEMENTE	SI
4	Bajo Costo	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
5	Fácil de implementar	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO
6	Aceptado en las partes interesadas	SI	PROBABLEMENTE	PROBABLEMENTE NO	NO

	SI		NO	
RECOMENDACIÓN	FUERTE	Débil	FUERTE	Débil

Anexo 12
Evaluación Económica

Priorización de las preguntas clínicas para la realización de análisis económico

Apéndice 1. Matriz para priorización de preguntas para realización de evaluaciones económicas

Preguntas Según versión 21 de mayo de 2012 (Ver Anexo 3)		Grupo	Calificación		
			Alta	Moderada	Baja
1. Diagnóstico clínico	1.1 ¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico, tienen menor probabilidad de falsos positivos y negativos para detectar pacientes con distrofia muscular de Duchenne o Becker?	GDG	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones	Las pruebas moleculares generan grandes costos para el sistema de salud, y posibles aumentos en los beneficios en salud. Las distrofias de Duchenne o Becker son las formas más usuales y por tanto las que más impacto sobre el sistema tendrían.		
	1.2 ¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico, tienen menor probabilidad de falsos positivos y negativos para detectar pacientes con distrofia miotónica tipo 1?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	o se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
	1.3 ¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico, tienen menor probabilidad de falsos positivos y negativos para detectar pacientes con distrofia miotónica tipo 2?	GDG			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		

1. Diagnóstico clínico	1.4 ¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico, tienen menor probabilidad de falsos positivos y negativos para detectar pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
	1.5. ¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico, tienen menor probabilidad de falsos positivos y negativos para detectar pacientes con distrofia muscular de cinturas?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
2. Diagnóstico de laboratorio	2.1. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el valor sérico de la creatina quinasa comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de Duchenne o Becker?	**GDG**	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones	Las pruebas moleculares generan grandes costos para el sistema de salud, y posibles aumentos en los beneficios en salud. Las distrofias de Duchenne o Becker son las formas más usuales y por tanto las que más impacto sobre el sistema tendrían.		
	2.2. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot para la Distrofina comparada con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?	**GDG**	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones	Las pruebas moleculares generan grandes costos para el sistema de salud, y posibles aumentos en los beneficios en salud. Las distrofias de Duchenne o Becker son las formas más usuales y por tanto las que más impacto sobre el sistema tendrían.		
	2.3. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el estudio histológico con inmunohistoquímica para la distrofina comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?	**GDG**	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones	Las pruebas moleculares generan grandes costos para el sistema de salud, y posibles aumentos en los beneficios en salud. Las distrofias de Duchenne o Becker son las formas más usuales y por tanto las que más impacto sobre el sistema tendrían.		

2. Diagnóstico de laboratorio	2.4. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, los valores séricos de la creatina quinasa comparados con secuenciación para miotilina, para lamina A/C, sarcoglicanos, calpaína 3 y disferlina, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de cinturas?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
	2.5. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot y la de Western comparada con secuenciación para miotilina, para laminina A/C, sarcoglicanos, calpaína 3 y disferlina, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para diagnóstico de distrofia de cinturas?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
	2.6. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el estudio histológico comparado con secuenciación para miotilina, para laminina A/C, sarcoglicanos, calpaína 3 y disferlina, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para diagnóstico de distrofia de cinturas?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
	2.7. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular el estudio histológico comparado con genotipificación del gen que codifica para disferlina, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para diagnóstico de distrofia de cinturas?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
	2.8. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular la prueba inmunoblot en sangre comparada con genotipificación del gen que codifica para disferlina, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para diagnóstico de distrofia de cinturas?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		

2. Diagnóstico de laboratorio	2.9. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular la prueba inmunoblot en sangre comparada con el análisis de repeticiones en la región D4Z4 qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para diagnóstico de distrofia facioescapulohumeral?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
	2.10. ¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba de inmunoblot en sangre comparada con el análisis de expansión de tripletas de DMPK1, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico distrofia miotónica tipo 1?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
	2.11. ¿En un paciente con debilidad muscular y valores séricos de creatina quinasa altos, cuál es la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, y valor predictivo negativo de la electromiografía para el diagnóstico de una enfermedad primaria de la fibra muscular?	**GDG**			
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones	No aplica para evaluación económica (no compara al menos dos alternativas).		
3. Tratamiento farmacológico	3.1. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con esteroides en pacientes sin debilidad comparado con el inicio de esteroides en pacientes con debilidad, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida, y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a uno y cinco años?	**GDG**	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones	Los esteroides pueden significar costos importantes para el sistema de salud dado el horizonte temporal que deben ser suministrados. Esto sería particularmente importante en el caso del inicio temprano o tardío de su uso.		
	3.2. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntomas de debilidad el tratamiento con deflazacort o con prednisona intermitente comparado con el tratamiento con prednisona continua, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida, y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a dos años?	**GDG**	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones	Los esteroides pueden significar costos importantes para el sistema de salud dado el horizonte temporal que deben ser suministrados a los pacientes, y además pese a que hay consenso en su uso, no hay claridad sobre cuál es el más adecuado.		

3. Tratamiento farmacológico	3.3. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con ataluren comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?	**GDG**	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones	Estos medicamentos pueden significar costos importantes para el sistema de salud dado el horizonte temporal que deben ser suministrados a los pacientes. Ataluren es un nuevo medicamento que se encuentra en experimentación y podría ser útil para el tratamiento de la distrofia.		
	3.4. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con creatina comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Este medicamento puede significar costos importantes para el sistema de salud, pero dado el horizonte temporal planteado y las características sobre su impacto clínico, se considera más relevante otro tipo de tratamientos farmacológicos.		
	3.5. ¿En pacientes con distrofia miotónica con hipersomnia diurna, el tratamiento con modafinilo comparado con no darlo mejora la calidad de vida, disminuye la somnolencia diurna y no aumenta la hipertensión pulmonar a dos meses?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generarí a un impacto significativo para el sistema de salud.		
4. Dieta y suplementos dietéticos	4.1. ¿En pacientes con distrofia muscular, la dieta alta en proteínas comparada con no hacer cambios en la dieta, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	El cambio de práctica no afectaría significativamente los costos para el sistema de salud, sino en un cambio en la estructura de ingresos y gastos de los hogares.		
	4.2. ¿En pacientes con distrofia muscular el uso de suplementos como ácidos grasos, omega 3 o el uso de suplemento de vitamina E o de selenio comparado con no usar suplementos, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la debilidad, la disnea y la fatiga, a uno y cinco años?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	El cambio de práctica no afectaría significativamente los costos para el sistema de salud, sino en un cambio en la estructura de ingresos y gastos de los hogares.		

5. Tratamiento de osteoporosis	5. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntoma de debilidad, el uso de esteroide con suplemento de calcio, vitamina D y bifosfonato o el uso de esteroide con suplemento de calcio y vitamina D durante un año comparado con el tratamiento con esteroide sin suplementos, reduce la frecuencia de fracturas y no aumenta los síntomas de intolerancia gástrica a dos y cinco años?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	La pregunta se refiere a pacientes con características específicas y además ya se ha demostrado el riesgo de suministro de esteroides para fracturas patológicas y se tienen unas condiciones clínicas ya establecidas para la prescripción de bifosfonatos, por lo que no parece que pueda acarrear gran impacto económico sobre el sistema de salud.		
6. Otros tratamientos	6. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con células madre comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente y no aumenta la frecuencia de infecciones a un año?	**GDG**	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones	La terapia con células madre puede generar grandes costos para el sistema de salud, además de que puede ser un tratamiento alternativo que puede derivar en beneficios en salud para los pacientes.		
7. Indicaciones de tratamiento quirúrgico	7.1. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis mayor de 20 grados, la cirugía de fijación espinal comparada con la ortésis, es más efectiva para preservar la función pulmonar, mejorar el aspecto cosmético, el posicionamiento en la silla de ruedas, mejora la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección o muerte a uno y tres años?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		
	7.2. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne y escoliosis mayor de 20 grados, la cirugía de fijación espinal comparada con el tratamiento expectante es más efectiva para preservar la función pulmonar, mejorar el aspecto cosmético, el posicionamiento en la silla de ruedas, mejorar la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección o muerte a uno y tres años?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		

7. Indicaciones de tratamiento quirúrgico	7.3. ¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con la ortésis tobillo-pie (OTP), es más efectiva para preservar la función de la marcha, mejorar la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección o muerte a uno y tres años?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		
	7.4. ¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la cirugía de alargamiento del tendón de Aquiles (ATA) comparada con tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la función de la marcha, mejorar la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección o muerte a uno y tres años?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		
	7.5. ¿En pacientes con distrofia muscular cintura miembro, la cirugía de fijación de la escapula comparada con no hacerla, es más efectiva para mantener la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas y complejas), funcionamiento ocupacional, mejora la calidad de vida, sin aumentar el riesgo de infección o muerte a uno y tres años?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
	7.6. ¿En pacientes con distrofia muscular sin deambulación con contracturas articulares, las cirugías de alargamiento tendinoso comparadas con tratamiento expectante, mejoran la calidad de vida y la independencia funcional en actividades de la vida diaria (básicas y complejas), sin aumentar el riesgo de infección o muerte a uno y tres años?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		

8. Tratamiento dispositivos	8.1. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos y/o el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocian con un aumento en la aparición neumotórax y de hemorragia de tráquea a un año?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		
	8.2. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria, la implantación de un marcapaso diafragmático comparado con no hacerlo, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a infección en el área de inserción a 6 meses y un año?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		
	8.3. ¿En pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño, el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos comparado con no usar dispositivos, reduce la mortalidad, mejora la disnea y la calidad de vida y no se asocia a aparición de neumotórax ni a hemorragia de tráquea a un año?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
9. Ejercicio terapéutico	9. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el ejercicio de fortalecimiento excéntrico, isométrico, isotónico o el aeróbico comparado con el cuidado usual, mejora la función en uno y tres años?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	No son estrategias que representen grandes impactos económicos por no ser alternativas costosas, aunque si se demuestra su efectividad se podrían evitar grandes costos por complicaciones.		

10. Aditamentos, ortésis, ayudas para la marcha y silla de ruedas	10.1. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne y escoliosis mayor de 20 grados, la ortésis espinal comparada con el tratamiento expectante, es más efectiva para preservar la función pulmonar, mejorar el aspecto cosmético, el posicionamiento en la silla de ruedas y mejorar la calidad de vida a uno y tres años?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		
	10.2. ¿En niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha y pie en equino, la ortésis tobillo-pie (OTP) comparada con tratamiento expectante, es superior para preservar la función de la marcha y mejorar la calidad de vida a uno y tres años?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		
	10.3. ¿En niños con distrofia muscular con alteración de la marcha, el uso de silla de ruedas eléctrica comparada con la silla de ruedas manual, mejora la independencia funcional, la calidad de vida y el funcionamiento ocupacional a uno y tres años?	**GDG**	X		
		Ente Gestor	X		
		Consenso	X		
		Observaciones	La dotación de una silla de ruedas eléctrica podría traer grandes beneficios en salud para el paciente en términos de su calidad de vida, pero también un alto costo incremental.		
11. Intervención psicosocial	11.1. ¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, la intervención psicológica comparada con el cuidado usual mejora la calidad de vida, la ansiedad, la depresión y la relación de pareja a uno y tres años?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No son estrategias que representen grandes impactos económicos para el sistema de salud.		
	11.2. ¿En los pacientes con distrofia muscular y sus cuidadores, las estrategias de terapia de familia comparadas con el cuidado usual mejoran la calidad de vida, la ansiedad, la depresión y la relación de pareja a uno y tres años?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No son estrategias que representen grandes impactos económicos para el sistema de salud.		

11. Intervención psicosocial	11.3. ¿En pacientes con distrofia muscular las estrategias lúdicas y recreativas comparadas con fisioterapia mejoran la marcha, la calidad de vida y el bienestar emocional?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No son estrategias que representen grandes impactos económicos para el sistema de salud.		
12. Seguimiento	12. ¿En pacientes con distrofia muscular las escalas funcionales comparadas con las pruebas de laboratorio o marcadores biológicos, son más precisas para evaluar el pronóstico funcional a uno y tres años?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		
13. Diagnóstico complicaciones	13.1. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, cuándo debe hacerse la evaluación por cardiología?	**GDG**			
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones	No aplica para evaluación económica (no compara al menos dos alternativas).		
	13.2. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de un electrocardiograma?	**GDG**			
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones	No aplica para evaluación económica (no compara al menos dos alternativas).		
	13.3. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker o distrofia de cinturas, cuándo está indicada la realización de una polisomnografía completa con oximetría?	**GDG**			
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones	No aplica para evaluación económica (no compara al menos dos alternativas).		

13. Diagnóstico complicaciones	13.4. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cuándo está indicada la realización de una prueba para diagnosticar la escoliosis?	**GDG**			
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones	No aplica para evaluación económica (no compara al menos dos alternativas).		
13. Diagnóstico complicaciones	13.5. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de cardiomiopatía, el ecocardiograma o gammagrafía de perfusión miocárdica comparado con la Resonancia Nuclear Magnética es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar cardiomiopatía?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		
	13.6. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de enfermedad restrictiva pulmonar, la gammagrafía ventilación perfusión o los gases arteriales comparada con la espirometría es más preciso (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar enfermedad restrictiva pulmonar?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		
	13.7. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, cintura miembro y sospecha de síndrome de apnea e hipopnea de sueño, la polisomnografía completa comparada con la polisomnografía ambulatoria es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para diagnosticar apnea de sueño?	**GDG**		X	
		Ente Gestor		X	
		Consenso		X	
		Observaciones	Es una pregunta importante porque puede generar cambios en la práctica clínica y por tanto beneficios en salud, pero dado a que se refieren a pacientes con características específicas, el impacto sobre el sistema de salud se reduce.		

13. Diagnóstico complicaciones	13.8. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker que, la realización de una osteodensitometría comparada con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida a 1 y 5 años?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No son estrategias que representen grandes impactos económicos para el sistema de salud.		
	13.9. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker que reciben corticoides no reciben corticoides, la realización de una osteodensitometría en comparación con la aplicación de las escalas FRAX/Q-FRACTURE, disminuye el dolor y la frecuencia de fracturas patológicas de cadera, vertebrales, no vertebrales y, mejora la calidad de vida en uno y cinco años?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No son estrategias que representen grandes impactos económicos para el sistema de salud.		
	13.10. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker y sospecha de dificultades cognitivas la evaluación neuropsicológica completa comparada con la evaluación de test de inteligencia (cociente intelectual) y con evaluación psicopedagógica, permite cambios en la respuesta educativa y mejora el rendimiento escolar?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No son estrategias que representen grandes impactos económicos para el sistema de salud, además se refieren a pacientes con características específicas.		
	13.11. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica con escalas comparada con la evaluación psiquiátrica especializada, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de trastornos del afecto (ansiedad- depresión)?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No son estrategias que representen grandes impactos económicos para el sistema de salud.		

13. Diagnóstico complicaciones	13.12. ¿En pacientes con distrofia muscular Duchenne-Becker, la evaluación clínica o la videofaringolaringoscopia comparada con la videofluoroscopia deglutoria, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de disfagia y broncoaspiración?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No son estrategias que representen grandes impactos económicos para el sistema de salud.		
	13.13. ¿En pacientes con distrofia muscular facioescapulohumeral, las pruebas informales de audición comparadas con la audiometría, es más precisa (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) para el diagnóstico de hipoacusia?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No se refiere a los tipos de distrofia con mayor incidencia, por lo que la evaluación económica no generaría un impacto significativo para el sistema de salud.		
14. Tratamiento de complicaciones	14. ¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria la realización de terapia respiratoria comparado con no realizarla reduce la mortalidad y la frecuencia de infección respiratoria y mejora la calidad de vida y la disnea en un año?	**GDG**			X
		Ente Gestor			X
		Consenso			X
		Observaciones	No son estrategias que representen grandes impactos económicos para el sistema de salud, además se refieren a pacientes con características específicas		
15. Consejería genética	15. ¿En un familiar asintomático de un paciente con distrofia muscular de Duchenne, Becker, miotónica tipo 1 y 2, facioescapulohumeral o de cinturas, cuáles factores (tipo de distrofia, genéticos, de expectativa obstétrica y sociales) indican la necesidad de solicitar pruebas genéticas de extensión?	**GDG**			
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones	No aplica para evaluación económica (no compara al menos dos alternativas).		
	16. ¿En un familiar asintomático de un paciente con distrofia muscular de Duchenne o Becker, Miotónica tipo 1 y 2, facioescapulohumeral o de cinturas, comparado con quien no tiene antecedente familiar, cuánto aumenta la probabilidad de tener un hijo que desarrolle la enfermedad?	**GDG**			
		Ente Gestor			
		Consenso			
		Observaciones	No aplica para evaluación económica (no compara al menos dos alternativas).		

Apéndice 2. Matriz de decisión de realización de evaluación económica

	Preguntas. Según versión 21 de mayo de 2012 (Ver Anexo 3)	¿Requiere EE?	Comentarios y explicación
Diagnóstico	¿En un paciente con debilidad muscular, los signos y síntomas indicativos de alteraciones musculares estructurales y funcionales comparados con el diagnóstico por inmunohistoquímica, pruebas moleculares y/o seguimiento clínico, tienen menor probabilidad de falsos positivos y negativos para detectar pacientes con distrofia muscular de Duchenne o Becker?	3	El GDG y el ente gestor consideraron que las pruebas de diagnóstico pueden conllevar grandes impactos en términos beneficios y costos para el sistema de salud. Adicionalmente se cuenta con información disponible, especialmente para la distrofia muscular de Duchenne.
	¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el valor sérico de la creatina quinasa comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia de Duchenne o Becker?	3	
	¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, la prueba inmunoblot para la Distrofina comparada con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?	3	
	¿En pacientes con sospecha de distrofia muscular, el estudio histológico con inmunohistoquímica para la Distrofina comparado con pruebas moleculares, qué exactitud (VP, VN, FP, FN, sensibilidad, especificidad, LR positivo y negativo) tiene para el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker?	3	
Tratamiento farmacológico	¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con esteroides en pacientes sin debilidad comparado con el inicio de esteroides en pacientes con debilidad, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida, y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a uno y cinco años?	3	A pesar de que existe información sobre las diferentes estrategias de tratamiento con esteroides, y de que es un elemento muy importante para realizar evaluación económica, el GDG y el ente gestor consideraron más relevante la realización de una evaluación económica *de novo* para el diagnóstico. Adicionalmente, también consideraron que estas preguntas pueden resolverse con la evidencia clínica que se obtenga de la realización de la guía.
	¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntomas de debilidad el tratamiento con deflazacort o con prednisona intermitente comparado con el tratamiento con prednisona continua, reduce la mortalidad, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente; reduce la progresión de la escoliosis, la disnea y la fatiga; mejora la calidad de vida, y no aumenta el peso, la frecuencia de cataratas o de fracturas a dos años?	3	
	¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne el tratamiento con ataluren comparado con el tratamiento con prednisona durante el mismo tiempo, reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente, reduce la disnea y la fatiga, y no aumenta la frecuencia de síntomas de intolerancia gástrica a un año?	2	El ataluren es un tratamiento novedoso para el cual el ensayo clínico aleatorio aún está en proceso de realización. Adicionalmente, dicho medicamento aún no ha sido comercializado oficialmente en el país. Por ende, no se tiene información de buena calidad para la realización de la evaluación económica
Tratamiento con células madre	¿En pacientes con distrofia muscular de Duchenne, el tratamiento con células madre, comparado con no hacerlo reduce la mortalidad, mejora la calidad de vida, prolonga la capacidad de caminar de forma independiente y no aumenta la frecuencia de infecciones a un año?	2	Debido a que es un tratamiento novedoso, aún no se cuenta con la información necesaria para responder la pregunta en un contexto de evaluación económica.

Uso de silla de ruedas	¿En niños con distrofia muscular con alteración de la marcha, el uso de silla de ruedas eléctrica comparada con la silla de ruedas manual, mejora la independencia funcional, la calidad de vida y el funcionamiento ocupacional a uno y tres años?	2	En el proceso de priorización se consideró que el impacto para el sistema de salud era más importante la realización de una evaluación económica *de novo* para las estrategias de diagnóstico de la enfermedad. La información disponible puede no tener una buena calidad

1. No: ya existe publicada en la literatura, la opción más efectiva es la menos costosa.
2. No es posible: no hay información o ésta e de baja calidad.
3. Sí es posible.

Revisión sistemática de evaluaciones económicas existentes en la literatura

Apéndice 3. Protocolos de búsqueda para cada una de las preguntas abordadas
Diagnóstico clínico e inmunohistoquímica comparados con pruebas moleculares

Base de datos	Protocolo de búsqueda
CRD	1. MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophies EXPLODE ALL TREES 2. Muscular dystroph* 3. MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophy, Duchenne EXPLODE ALL TREES 4. Duchenne 5. DMD 6. MeSH DESCRIPTOR Muscle Weakness EXPLODE ALL TREES 7. Muscle weakness 8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 9. Molecular Diagnostic Techniques 10. Clinical Laboratory Techniques 11. Sequencing 12. Predictive Genetic Testing 13. Multiplex PCR 14. Multiplex Polymerase Chain Reaction 15. MLPA 16. Multiplex Ligation Probe Amplification 17. Immunohistochemistry 18. Western Blot 19. Muscle Biopsy 20. MeSH DESCRIPTOR Molecular Diagnostic Techniques EXPLODE ALL TREES 21. MeSH DESCRIPTOR Clinical Laboratory Techniques EXPLODE ALL TREES 22. MeSH DESCRIPTOR Multiplex Polymerase Chain Reaction EXPLODE ALL TREES 23. MeSH DESCRIPTOR Immunohistochemistry EXPLODE ALL TREES 24. MeSH DESCRIPTOR Blotting, Western EXPLODE ALL TREES 25. MeSH DESCRIPTOR Biopsy EXPLODE ALL TREES 26. MeSH DESCRIPTOR Molecular Sequence Data EXPLODE ALL TREES 27. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 28. #8 AND #27

MEDLINE (vía OVID)	1. exp Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Behavioral/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics/ or exp Economics, Hospital/ or Economics.mp. or exp Economics, Dental/ or exp Economics, Nursing/ 2. "Costs and Cost Analysis".mp. or exp "Costs and Cost Analysis"/ 3. (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ab,ti. 4. (value adj1 money).ab,ti. 5. budget$.ab,ti. 6. (expenditure$ not energy).ab,ti. 7. 1 or 3 or 4 or 5 or 6 8. ((energy or oxygen) adj cost).ab,ti. 9. (metabolic adj cost).ab,ti. 10. ((energy or oxygen) adj expenditure).ab,ti. 11. 8 or 9 or 10 12. 7 not 11 13. letter.pt. 14. editorial.pt. 15. historical article.pt. 16. 13 or 14 or 15 17.12 not 16 18. Animals/ 19. Humans/ 20. 18 not (18 and 19) 21. 17 not 20 22. Muscular Dystrophies.mp. or exp Muscular Dystrophies/ 23. Muscular dystroph$.ab,ti. 24. Muscular Dystrophy, Duchenne.mp. or exp Muscular Dystrophy, Duchenne/ 25. (Duchenne or DMD).ab,ti. 26. Muscle Weakness.mp. or exp Muscle Weakness/ 27. 22 or 23 or 24 or 25 or 26 28. Molecular diagnostic techniques.mp. or exp Molecular diagnostic techniques/ 29. Clinical laboratory techniques.mp. or exp Clinical laboratory techniques/ 30. Sequencing.ab,ti. 31. Multiplex PCR.ab,ti. 32. Multiplex Polymerase Chain Reaction.mp. or exp Multiplex Polymerase Chain Reaction/ 33. MLPA.ab,ti. 34. Multiplex Ligation Probe Amplification.ab,ti. 35. Immunohistochemistry.mp. or exp Immunohistochemistry/ 36. Blotting, Western.mp. or exp Blotting, Western/ 37. Western Blot.ab,ti. 38. Biopsy.mp or exp Biopsy/ 39. Molecular Sequence Data.mp or exp Molecular Sequence Data/ 40. 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 41. 21 and 27 and 40 42. limit 41 to yr="2012-current" 43. remove duplicates from 42

EMBASE	#1 'cost'/exp OR cost AND (effective* OR benefit* OR utility) OR ('health'/exp OR health AND ('technology'/exp OR technology) AND assessment) OR 'pharmacoeconomics'/exp OR pharmacoeconomics OR (economic AND ('evaluation'/exp OR evaluation)) OR 'economics'/exp OR economics #2 muscular AND ('dystrophy'/exp OR dystrophy) OR (muscular AND (dystroph* OR duchenne OR dmd)) #3 'molecular diagnostic techniques'/exp OR molecular diagnostic techniques OR 'clinical laboratory techniques'/exp OR clinical laboratory techniques OR sequencing OR predictive genetic testing OR multiplex pcr OR 'multiplex polymerase chain reaction'/exp OR multiplex polymerase chain reaction OR mlpa OR 'immunohistochemistry'/exp OR immunohistochemistry OR 'blotting, western'/exp OR western blot OR 'Biopsy'/exp OR muscle biopsy #4 #1 AND #2 AND #3 #5 #4 AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2014]/py
Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud- OPS	(Muscular Dystroph* OR Duchenne OR Muscle Weakness OR DMD) AND (Molecular Diagnostic Techniques OR Clinical Laboratory Techniques OR Sequencing OR Predictive Genetic Testing OR Multiplex PCR OR Multiplex Polymerase Chain Reaction OR MLPA OR Multiplex Ligation Probe Amplification OR Immunohistochemi* OR Western Blot OR Biopsy)
PubMed	(cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics OR economic evaluation OR "Economics"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh]) AND (Muscular Dystroph* OR Duchenne OR "Muscular Dystrophies" [Mesh] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR DMD) AND ("Molecular Diagnostic Techniques" OR "diagnostic test" OR "Predictive Genetic Testing" OR "Multiplex PCR" OR "Multiplex Polymerase Chain Reaction" OR "MLPA" OR "Multiplex Ligation Probe Amplification" OR "Immunohistochemi*" OR "Western Blot" OR "Biopsy" OR "Molecular Diagnostic Techniques"[Mesh] OR "Clinical Laboratory Techniques"[Mesh] OR "Multiplex Polymerase Chain Reaction"[Mesh] OR "Immunohistochemistry"[Mesh] OR "Blotting, Western"[Mesh] OR "Biopsy"[Mesh] OR "Molecular Sequence Data"[Mesh])
Scielo	(cost effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) AND (Muscular Dystrophy OR Muscular Dystroph*, Duchenne OR Muscle Weakness OR DMD) AND (Molecular Diagnostic Techniques OR Clinical Laboratory Techniques OR Sequencing OR Predictive Genetic Testing OR Multiplex PCR OR Multiplex Polymerase Chain Reaction OR MLPA OR Multiplex Ligation Probe Amplification OR Immunohistochemi* OR Western Blot OR Biopsy)
Web of Science del ISI (Institute of Scientific Information)	#1 TS=("cost effective*" OR "cost benefit" OR "cost utility" OR "health technology assessment" OR "pharmacoeconomics") OR TI=("cost effective*" OR "cost benefit" OR "cost utility" OR "health technology assessment" OR "pharmacoeconomics") #2 TS=("Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystroph*", Duchenne OR "Muscle Weakness" OR "DMD" OR "Duchenne") OR TI=("Muscular Dystrophy" OR "Muscular Dystroph*", Duchenne OR "Muscle Weakness" OR "DMD" OR "Duchenne") #3 TS=("Molecular Diagnostic Techniques" OR "Clinical Laboratory Techniques" OR "Sequencing" OR "Genetic Testing" OR "Multiplex PCR" OR "Multiplex Polymerase Chain Reaction" OR "MLPA" OR "Multiplex Ligation Probe Amplification" OR "Immunohistochemi*" OR "Western Blot" OR "Biopsy") OR TI=("Molecular Diagnostic Techniques" OR "Clinical Laboratory Techniques" OR "Sequencing" OR "Genetic Testing" OR "Multiplex PCR" OR "Multiplex Polymerase Chain Reaction" OR "MLPA" OR "Multiplex Ligation Probe Amplification" OR "Immunohistochemi*" OR "Western Blot" OR "Biopsy") #4 #3 AND #2 AND #1
Jstor	(("Muscular Dystroph*" OR "Duchenne" OR "DMD") AND ("Molecular Diagnostic Techniques" OR "Sequencing" OR "Genetic Testing" OR "Multiplex PCR" OR "Multiplex Polymerase Chain Reaction" OR "MLPA" OR "Multiplex Ligation Probe Amplification" OR "Clinical Laboratory Techniques" OR "Immunohistochemi*" OR "Western Blot" OR "Biopsy")) AND (cty:(journal) AND ty:(fla)) OR (cty:(book)) AND (disc:(economics-discipline OR health-discipline OR healthsciences-discipline OR publichealth-discipline))

Inmunoblot comparado con pruebas moleculares

Base de datos	Protocolo de búsqueda
CRD	1 MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophies EXPLODE ALL TREES 2 Muscular dystroph* 3 MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophy, Duchenne EXPLODE ALL TREES 4 Duchenne 5 DMD 6 Becker 7 MeSH DESCRIPTOR Muscle Weakness EXPLODE ALL TREES 8 Muscle weakness 9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 #8 10 Molecular Diagnostic Techniques 11 Clinical Laboratory Techniques 12 Sequencing 13 Predictive Genetic Testing 14 Multiplex PCR 15 Multiplex Polymerase Chain Reaction 16 MLPA 17 Multiplex Ligation Probe Amplification 18 MeSH DESCRIPTOR Molecular Diagnostic Techniques EXPLODE ALL TREES 19 MeSH DESCRIPTOR Multiplex Polymerase Chain Reaction EXPLODE ALL TREES 20 MeSH DESCRIPTOR Molecular Sequence Data EXPLODE ALL TREES 21 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 22 MeSH DESCRIPTOR Blotting, Western EXPLODE ALL TREES 23 Immunoblotting, Western 24 Western Immunoblotting 25 Western Blot 26 MeSH DESCRIPTOR Immunoblotting EXPLODE ALL TREES 27 Dot Immunoblotting 28 Electroimmunoblotting 29 Immunoblotting, Dot 30 Immunoblotting, Reverse 31 Reverse Immunoblotting 32 #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 33 #9 AND #21 AND #32

MEDLINE (vía OVID)	1 exp Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Behavioral/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics/ or exp Economics, Hospital/ or economics.mp. or exp Economics, Dental/ or exp Economics, Nursing/ 2 "Costs and Cost Analysis".mp. or exp "Costs and Cost Analysis"/ 3 (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ab,ti. 4 (value adj1 money).ab,ti. 5 budget$.ab,ti. 6 (expenditure$ not energy).ab,ti. 7 1 or 3 or 4 or 5 or 6 8 ((energy or oxygen) adj cost).ab,ti. 9 (metabolic adj cost).ab,ti. 10 ((energy or oxygen) adj expenditure).ab,ti. 11 8 or 9 or 10 12 7 not 11 13 letter.pt. 14 editorial.pt. 15 historical article.pt. 16 13 or 14 or 15 17 12 not 16 18 Animals/ 19 Humans/ 20 18 not (18 and 19) 21 17 not 20 22 Muscular Dystrophies.mp. or exp Muscular Dystrophies/ 23 Muscular dystroph$.ab,ti. 24 Muscular Dystrophy, Duchenne.mp. or exp Muscular Dystrophy, Duchenne/ 25 (Duchenne or DMD or Becker).ab,ti. 26 Muscle Weakness.mp. or exp Muscle Weakness/ 27 22 or 23 or 24 or 25 or 26 28 Molecular diagnostic techniques.mp. or exp Molecular diagnostic techniques/ 29 Clinical laboratory techniques.mp. or exp Clinical laboratory techniques/ 30 Sequencing.ab,ti. 31 Multiplex PCR.ab,ti. 32 Multiplex Polymerase Chain Reaction.mp. or exp Multiplex Polymerase Chain Reaction/ 33 MLPA.ab,ti. 34 Multiplex Ligation Probe Amplification.ab,ti. 35 Molecular Sequence Data.mp. or exp Molecular Sequence Data/ 36 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 37 Blotting, Western.mp. or exp Blotting, Western/ 38 Immunoblotting, Western.ab,ti. 39 Western Immunoblotting.ab,ti. 40 Western Blot.ab,ti. 41 Immunoblotting.mp. or exp Immunoblotting/ 42 Dot Immunoblotting.ab,ti. 43 Electroimmunoblotting.ab,ti. 44 Immunoblotting, Dot.ab,ti. 45 Immunoblotting, Reverse.ab,ti. 46 Reverse Immunoblotting.ab,ti. 47 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 48 21 and 27 and 36 and 47 49 limit 48 to yr="2012-current" 50 remove duplicates from 49

EMBASE	#1 'cost'/exp OR cost AND (effective* OR benefit OR utility OR allocation OR 'analysis'/exp OR analysis) OR ('cost'/exp OR cost AND benefitAND ('analysis'/exp OR analysis)) OR ('health'/exp OR health AND ('technology'/exp OR technology) AND assessment) OR'pharmacoeconomics'/exp OR pharmacoeconomics OR (economic AND ('evaluation'/exp OR evaluation)) #2 muscular AND dystropies OR (muscular AND dystrophy, AND duchenne) OR (muscular AND dystroph*) OR duchenne OR dmd OR beckerOR ('muscle'/exp OR muscle AND ('weakness'/exp OR weakness)) #3 molecular AND diagnostic AND techniques OR (clinical AND ('laboratory'/exp OR laboratory) AND techniques) OR sequencing OR (predictive AND genetic AND testing) OR (multiplex AND pcr) OR (multiplex AND polymerase AND chain AND reaction) OR 'mlpa'/exp ORmlpa OR (multiplex AND ('ligation'/exp OR ligation) AND probe AND amplification) OR (molecular AND sequence AND data) #4 blotting, AND western OR 'immunoblotting'/exp OR immunoblotting OR (immunoblotting, AND western) OR (western AND ('immunoblotting'/exp OR immunoblotting)) OR (western AND blot) OR (dot AND ('immunoblotting'/exp OR immunoblotting)) ORelectroimmunoblotting OR (immunoblotting, AND dot) OR (immunoblotting, AND reverse) OR (reverse AND ('immunoblotting'/exp ORimmunoblotting)) AND [2010-2014]/py #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 #6 #5 AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2014]/py
Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud- OPS	((Muscular Dystropies) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne) OR (Muscular dystroph*) OR Duchenne OR DMD OR Becker OR (Muscle weakness)) AND ((Molecular Sequence Data) OR (Molecular Diagnostic Techniques) OR (Clinical Laboratory Techniques) OR Sequencing OR (Predictive Genetic Testing) OR (Multiplex PCR) OR (Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR MLPA OR (Multiplex Ligation Probe Amplification)) AND ((Blotting, Western) OR (Immunoblotting) OR (Immunoblotting, Western) OR (Western Immunoblotting) OR (Western Blot) OR (Dot Immunoblotting) OR (Electroimmunoblotting) OR (Immunoblotting, Dot) OR (Immunoblotting, Reverse) OR (Reverse Immunoblotting))
PubMed	#1 Search ((cost AND (effective* OR benefit OR utility OR allocation OR analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (health technology assessment) OR pharmacoeconomics OR (economic evaluation)) #2 Search (((((((Muscular Dystrophies[MeSH Terms]) OR Muscular dystroph*) OR Muscular Dystrophy, Duchenne[MeSH Terms]) OR Duchenne) OR DMD) OR Becker) OR Muscle Weakness[MeSH Terms]) OR Muscle weakness #3 Search ((((((((((Molecular Diagnostic Techniques) OR Clinical Laboratory Techniques) OR Sequencing) OR Predictive Genetic Testing) OR Multiplex PCR) OR Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR MLPA) OR Multiplex Ligation Probe Amplification) OR Molecular Diagnostic Techniques[MeSH Terms]) OR Multiplex Polymerase Chain Reaction[MeSH Terms]) OR Molecular Sequence Data[MeSH Terms] #4 Search ((((((((((Blotting, Western[MeSH Terms]) OR Immunoblotting, Western) OR Western Immunoblotting) OR Western Blot) OR Immunoblotting[MeSH Terms]) OR Immunoblotting) OR Dot Immunoblotting) OR Electroimmunoblotting) OR Immunoblotting, Dot) OR Immunoblotting, Reverse) OR Reverse Immunoblotting) OR Blotting, Western #5 Search (((#1) AND #2) AND #11) AND #4
Scielo	((cost AND (effective* OR benefit OR utility OR allocation OR analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (health technology assessment) OR pharmacoeconomics OR (economic evaluation)) AND ((Muscular Dystropies) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne) OR (Muscular dystroph*) OR Duchenne OR DMD OR Becker OR (Muscle weakness)) AND ((Molecular Sequence Data) OR (Molecular Diagnostic Techniques) OR (Clinical Laboratory Techniques) OR Sequencing OR (Predictive Genetic Testing) OR (Multiplex PCR) OR (Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR MLPA OR (Multiplex Ligation Probe Amplification)) AND ((Blotting, Western) OR (Immunoblotting) OR (Immunoblotting, Western) OR (Western Immunoblotting) OR (Western Blot) OR (Dot Immunoblotting) OR (Electroimmunoblotting) OR (Immunoblotting, Dot) OR (Immunoblotting, Reverse) OR (Reverse Immunoblotting))

Web of Science del ISI (Institute of Scientific Information)	# 1 Topic=(((cost AND (effective* OR benefit OR utility OR allocation OR analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (health technology assessment) OR pharmacoeconomics OR (economic evaluation))) # 2 Topic=(((Muscular Dystropies) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne) OR (Muscular dystroph*) OR Duchenne OR DMD OR Becker OR (Muscle weakness))) # 3 Topic=(((Molecular Diagnostic Techniques) OR (Clinical Laboratory Techniques) OR Sequencing OR (Predictive Genetic Testing) OR (Multiplex PCR) OR (Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR MLPA OR (Multiplex Ligation Probe Amplification) OR (Molecular Sequence Data))) # 4 Topic=(((Blotting, Western) OR (Immunoblotting) OR (Immunoblotting, Western) OR (Western Immunoblotting) OR (Western Blot) OR (Dot Immunoblotting) OR (Electroimmunoblotting) OR (Immunoblotting, Dot) OR (Immunoblotting, Reverse) OR (Reverse Immunoblotting))) # 5 #4 AND #3 AND #2 AND #1
Jstor	((((((cost AND (effective* OR benefit OR utility OR allocation OR analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (health technology assessment) OR pharmacoeconomics OR (economic evaluation))) AND (((Muscular Dystropies) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne) OR (Muscular dystroph*) OR Duchenne OR DMD OR Becker OR (Muscle weakness)))) AND (((Molecular Diagnostic Techniques) OR Sequencing OR (Predictive Genetic Testing) OR (Multiplex PCR) OR (Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR MLPA OR (Molecular Sequence Data)))) AND (((Blotting, Western) OR (Immunoblotting) OR (Western Immunoblotting) OR (Western Blot) OR (Dot Immunoblotting) OR (Electroimmunoblotting) OR (Immunoblotting, Dot) OR (Reverse Immunoblotting)))) AND ((cty:(journal) AND ty:(fla)) OR cty:(book)) AND disc:(economics-discipline)

Valor sérico de la creatina quinasa comparado con pruebas moleculares

Base de datos	Protocolo de búsqueda
CRD	1 MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophies EXPLODE ALL TREES 2 Muscular dystroph* 3 MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophy, Duchenne EXPLODE ALL TREES 4 Duchenne 5 DMD 6 Becker 7 MeSH DESCRIPTOR Muscle Weakness EXPLODE ALL TREES 8 Muscle weakness 9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 10 Molecular Diagnostic Techniques 11 Clinical Laboratory Techniques 12 Sequencing 13 Predictive Genetic Testing 14 Multiplex PCR 15 Multiplex Polymerase Chain Reaction 16 MLPA 17 Multiplex Ligation Probe Amplification 18 MeSH DESCRIPTOR Molecular Diagnostic Techniques EXPLODE ALL TREES 19 MeSH DESCRIPTOR Multiplex Polymerase Chain Reaction EXPLODE ALL TREES 20 MeSH DESCRIPTOR Molecular Sequence Data EXPLODE ALL TREES 21 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 22 MeSH DESCRIPTOR Creatine Kinase EXPLODE ALL TREES 23 Macro-Creatine Kinase 24 Creatine Phosphokinase 25 #22 OR #23 OR #24 26 #9 AND #21 AND #25

MEDLINE (vía OVID)	1 exp Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Behavioral/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics/ or exp Economics, Hospital/ or economics.mp. or exp Economics, Dental/ or exp Economics, Nursing/ 2 "Costs and Cost Analysis".mp. or exp "Costs and Cost Analysis"/ 3 (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ab,ti. 4 (value adj1 money).ab,ti. 5 budget$.ab,ti. 6 (expenditure$ not energy).ab,ti. 7 1 or 3 or 4 or 5 or 6 8 ((energy or oxygen) adj cost).ab,ti. 9 (metabolic adj cost).ab,ti. 10 ((energy or oxygen) adj expenditure).ab,ti. 11 8 or 9 or 10 12 7 not 11 13 letter.pt. 14 editorial.pt. 15 historical article.pt. 16 13 or 14 or 15 17 12 not 16 18 Animals/ 19 Humans/ 20 18 not (18 and 19) 21 17 not 20 22 Muscular Dystrophies.mp. or exp Muscular Dystrophies/ 23 Muscular dystroph$.ab,ti. 24 Muscular Dystrophy, Duchenne.mp. or exp Muscular Dystrophy, Duchenne/ 25 (Duchenne or DMD or Becker).ab,ti. 26 Muscle Weakness.mp. or exp Muscle Weakness/ 27 22 or 23 or 24 or 25 or 26 28 Molecular diagnostic techniques.mp. or exp Molecular diagnostic techniques/ 29 Clinical laboratory techniques.mp. or exp Clinical laboratory techniques/) 30 Sequencing.ab,ti. 31 Multiplex PCR.ab,ti. 32 Multiplex Polymerase Chain Reaction.mp. or exp Multiplex Polymerase Chain Reaction/ 33 MLPA.ab,ti. 34 Multiplex Ligation Probe Amplification.ab,ti. 35 Molecular Sequence Data.mp. or exp Molecular Sequence Data/ 36 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 37 Creatine Kinase.mp. or exp Creatine Kinase/ (38 Macro-Creatine Kinase.ab,ti. 39 Creatine Phosphokinase.ab,ti. 40 37 or 38 or 39 41 21 and 27 and 36 and 40 42 limit 41 to yr="2012-current" 43 remove duplicates from 42

EMBASE	#1 'cost'/exp OR cost AND (effective* OR benefit OR utility OR allocation OR 'analysis'/exp OR analysis) OR ('cost'/exp OR cost AND benefitAND ('analysis'/exp OR analysis)) OR ('health'/exp OR health AND ('technology'/exp OR technology) AND assessment) OR'pharmacoeconomics'/exp OR pharmacoeconomics OR (economic AND ('evaluation'/exp OR evaluation)) #2 muscular AND dystropies OR (muscular AND dystrophy, AND duchenne) OR (muscular AND dystroph*) OR duchenne OR dmd OR beckerOR ('muscle'/exp OR muscle AND ('weakness'/exp OR weakness)) #3 molecular AND diagnostic AND techniques OR (clinical AND ('laboratory'/exp OR laboratory) AND techniques) OR sequencing OR (predictive AND genetic AND testing) OR (multiplex AND pcr) OR (multiplex AND polymerase AND chain AND reaction) OR 'mlpa'/exp ORmlpa OR (multiplex AND ('ligation'/exp OR ligation) AND probe AND amplification) OR (molecular AND sequence AND data) #4 'creatine'/exp OR creatine AND ('kinase'/exp OR kinase) OR ('macro creatine' AND ('kinase'/exp OR kinase)) OR ('creatine'/exp ORcreatine AND ('phosphokinase'/exp OR phosphokinase)) #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 #6 #5 AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2014]/py
Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud- OPS	((Muscular Dystropies) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne) OR (Muscular dystroph*) OR Duchenne OR DMD OR Becker OR (Muscle weakness)) AND ((Molecular Diagnostic Techniques) OR (Clinical Laboratory Techniques) OR Sequencing OR (Predictive Genetic Testing) OR (Multiplex PCR) OR (Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR MLPA OR (Multiplex Ligation Probe Amplification) OR (Molecular Sequence Data)) AND ((Creatine Kinase) OR (Macro-Creatine Kinase) OR (Creatine Phosphokinase))
PubMed	#1 Search ((cost AND (effective* OR benefit OR utility OR allocation OR analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (health technology assessment) OR pharmacoeconomics OR (economic evaluation)) #2 Search (((((((Muscular Dystrophies[MeSH Terms]) OR Muscular dystroph*) OR Muscular Dystrophy, Duchenne[MeSH Terms]) OR Duchenne) OR DMD) OR Becker) OR Muscle Weakness[MeSH Terms]) OR Muscle weakness #3 Search ((((((((((Molecular Diagnostic Techniques) OR Clinical Laboratory Techniques) OR Sequencing) OR Predictive Genetic Testing) OR Multiplex PCR) OR Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR MLPA) OR Multiplex Ligation Probe Amplification) OR Molecular Diagnostic Techniques[MeSH Terms]) OR Multiplex Polymerase Chain Reaction[MeSH Terms]) OR Molecular Sequence Data[MeSH Terms] #4 Search ((Creatine Kinase[MeSH Terms]) OR Macro-Creatine Kinase) OR Creatine Phosphokinase #5 Search (((#1) AND #2) AND #3) AND #4
Scielo	((cost AND (effective* OR benefit OR utility OR allocation OR analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (health technology assessment) OR pharmacoeconomics OR (economic evaluation)) AND ((Muscular Dystropies) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne) OR (Muscular dystroph*) OR Duchenne OR DMD OR Becker OR (Muscle weakness)) AND ((Molecular Diagnostic Techniques) OR (Clinical Laboratory Techniques) OR Sequencing OR (Predictive Genetic Testing) OR (Multiplex PCR) OR (Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR MLPA OR (Multiplex Ligation Probe Amplification) OR (Molecular Sequence Data)) AND ((Creatine Kinase) OR (Macro-Creatine Kinase) OR (Creatine Phosphokinase))

Web of Science del ISI (Institute of Scientific Information)	# 1 Topic=(((cost AND (effective* OR benefit OR utility OR allocation OR analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (health technology assessment) OR pharmacoeconomics OR (economic evaluation))) # 2 Topic=(((Muscular Dystropies) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne) OR (Muscular dystroph*) OR Duchenne OR DMD OR Becker OR (Muscle weakness))) # 3 Topic=((((Molecular Diagnostic Techniques) OR (Clinical Laboratory Techniques) OR Sequencing OR (Predictive Genetic Testing) OR (Multiplex PCR) OR (Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR MLPA OR (Multiplex Ligation Probe Amplification) OR (Molecular Sequence Data))) # 4 Topic=(((Creatine Kinase) OR (Macro-Creatine Kinase) OR (Creatine Phosphokinase))) # 5 #4 AND #3 AND #2 AND #1
Jstor	((((((cost AND (effective* OR benefit OR utility OR allocation OR analysis)) OR (cost benefit analysis) OR (health technology assessment) OR pharmacoeconomics OR (economic evaluation))) AND (((Muscular Dystropies) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne) OR (Muscular dystroph*) OR Duchenne OR DMD OR Becker OR (Muscle weakness)))) AND (((Molecular Diagnostic Techniques) OR Sequencing OR (Predictive Genetic Testing) OR (Multiplex PCR) OR (Multiplex Polymerase Chain Reaction) OR MLPA OR (Molecular Sequence Data)))) AND (((Creatine Kinase) OR (Macro-Creatine Kinase) OR (Creatine Phosphokinase)))) AND ((cty:(journal) AND ty:(fla)) OR cty:(book)) AND disc:(economics-discipline)

Tratamiento con esteroides

Base de datos	Protocolo de búsqueda
CRD	1.MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophies EXPLODE ALL TREES 2.Muscular dystroph* 3.MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophy, Duchenne EXPLODE ALL TREES 4.Duchenne 5.DMD 6.MeSH DESCRIPTOR Muscle Weakness EXPLODE ALL TREES 7.Muscle weakness 8.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 9.MeSH DESCRIPTOR Glucocorticoids EXPLODE ALL TREES 10.Glucocorticoids 11.MeSH DESCRIPTOR Steroids EXPLODE ALL TREES 12.Steroids 13.deflazacort 14.MeSH DESCRIPTOR Prednisolone EXPLODE ALL TREES 15.MeSH DESCRIPTOR prednisone EXPLODE ALL TREES 16.Prednisone 17.Prednisolone 18.#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 19.#8 AND #18

MEDLINE (vía OVID)	1. exp Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Behavioral/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics/ or exp Economics, Hospital/ or Economics.mp. or exp Economics, Dental/ or exp Economics, Nursing/ 2. "Costs and Cost Analysis".mp. or exp "Costs and Cost Analysis"/ 3. (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ab,ti. 4. (value adj1 money).ab,ti. 5. budget$.ab,ti. 6. (expenditure$ not energy).ab,ti. 7. 1 or 3 or 4 or 5 or 6 (791573) 8. ((energy or oxygen) adj cost).ab,ti. 9. (metabolic adj cost).ab,ti. 10. ((energy or oxygen) adj expenditure).ab,ti. 11. 8 or 9 or 10 12. 7 not 11 13. letter.pt. 14. editorial.pt. 15. historical article.pt. 16. 13 or 14 or 15 17.12 not 16 18. Animals/ 19. Humans/ 20. 18 not (18 and 19) 21. 17 not 20 22. Muscular Dystrophies.mp. or exp Muscular Dystrophies/ 23. Muscular dystroph$.ab,ti. 24. Muscular Dystrophy, Duchenne.mp. or exp Muscular Dystrophy, Duchenne/ 25. (Duchenne or DMD).ab,ti. 26. Muscle Weakness.mp. or exp Muscle Weakness/ 27. 22 or 23 or 24 or 25 or 26 28. Glucocorticoids.mp. or exp Glucocorticoids/ 29. Steroids.mp. or exp Steroids/ 30. deflazacort.ab,ti. 31. Prednisolone.mp. or exp Prednisolone/ 32. Prednisone.mp. or exp Prednisone/ 33. 28 or 29 or 30 or 31 or 32 34. 21 and 27 and 33 35. limit 34 to yr="2012-current" 36. remove duplicates from 35
	#1 'cost'/exp OR cost AND (effective* OR benefit* OR utility) OR ('health'/exp OR health AND ('technology'/exp OR technology) AND assessment) OR 'pharmacoeconomics'/exp OR pharmacoeconomics OR (economic AND ('evaluation'/exp OR evaluation)) OR 'economics'/exp OR economics #2 muscular AND ('dystrophy'/exp OR dystrophy) OR (muscular AND (dystroph* OR duchenne OR dmd)) #3 'glucocorticoids'/exp OR glucocorticoids OR 'steroids'/exp OR steroids OR 'deflazacort'/exp OR deflazacort OR 'prednisolone'/exp OR prednisolone OR 'prednisone'/exp OR prednisone #4 'cost'/exp OR cost AND (effective* OR benefit* OR utility) OR ('health'/exp OR health AND ('technology'/exp OR technology) AND assessment) OR 'pharmacoeconomics'/exp OR pharmacoeconomics OR (economic AND ('evaluation'/exp OR evaluation)) OR 'economics'/exp OR economics AND (muscular AND ('dystrophy'/exp OR dystrophy) OR (muscular AND (dystroph* OR duchenne OR dmd))) AND ('glucocorticoids'/exp OR glucocorticoids OR 'steroids'/exp OR steroids OR 'deflazacort'/exp OR deflazacort OR 'prednisolone'/exp OR prednisolone OR 'prednisone'/exp OR prednisone) #5 #4 AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2010-2014]/py

Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud- OPS	Muscular Dystroph* OR Duchenne OR Muscle Weakness OR DMD) AND (deflazacort OR prednisone OR prednisolone OR steroids OR glucocorticoids)
PubMed	(cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics OR economic evaluation OR "Economics"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh]) AND (Muscular Dystroph* OR Duchenne OR Muscle Weakness OR "Muscular Dystrophies" [Mesh] OR "Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh] OR "Muscle Weakness" [Mesh] OR DMD) AND (deflazacort OR prednisone OR prednisolone OR steroids OR glucocorticoids OR "Prednisolone"[Mesh] OR "Prednisone"[Mesh] OR "Steroids"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[Mesh])
Scielo	(cost effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) AND (Muscular Dystrophy OR Muscular Dystroph*, Duchenne OR Muscle Weakness OR DMD) AND (deflazacort OR prednisone OR prednisolone OR steroids OR glucocorticoids)
Web of Science del ISI (Institute of Scientific Information)	#1 Topic=(cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years #2 Topic=(Muscular Dystrophy OR Muscular Dystroph*, Duchenne OR Muscle Weakness OR DMD OR Duchenne) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years #3 Topic=(deflazacort OR prednisone OR prednisolone OR steroids OR glucocorticoids) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years #4 #3 AND #2 AND #1 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
Jstor	(((Muscular Dystroph* OR Duchenne OR Muscle Weakness OR DMD)) AND ((deflazacort OR prednisone OR prednisolone OR steroids OR glucocorticoids))) AND ((cty:(journal) AND ty:(fla)) OR cty:(book)) AND disc:(economics-discipline)

Tratamiento con esteroides comparado con ataluren

Base de datos	Protocolo de búsqueda
CRD	1. MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophies EXPLODE ALL TREES 2. Muscular dystroph* 3. MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophy, Duchenne EXPLODE ALL TREES 4. Duchenne 5. DMD 6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 7. Ataluren 8. PTC124 9. MeSH DESCRIPTOR Prednisolone EXPLODE ALL TREES 10. MeSH DESCRIPTOR prednisone EXPLODE ALL TREES 11. Prednisolone 12. Prednisone 13. #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 14. #6 AND #13

MEDLINE (vía OVID)	1. exp Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Behavioral/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics/ or exp Economics, Hospital/ or economics.mp. or exp Economics, Dental/ or exp Economics, Nursing/ 2. "Costs and Cost Analysis"/ 3. (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ab,ti. 4. (value adj1 money).ab,ti. 5. budget$.ab,ti. 6. (expenditure$ not energy).ab,ti. 7. 1 or 3 or 4 or 5 or 6 8. ((energy or oxygen) adj cost).ab,ti. 9. (metabolic adj cost).ab,ti. 10. ((energy or oxygen) adj expenditure).ab,ti. 11. 8 or 9 or 10 12. 7 not 11 13. letter.pt. 14. editorial.pt. 15. historical article.pt. 16. 13 or 14 or 15 17. 12 not 16 18. Animals/ 19. Humans/ 20. 18 not (18 and 19) {Including Related Terms} 21. 17 not 20 22. Muscular Dystrophies.mp. or exp Muscular Dystrophies/ 23. Muscular dystroph$.ab,ti. 24. Muscular Dystrophy, Duchenne.mp. or exp Muscular Dystrophy, Duchenne/ 25. (Duchenne or DMD).ab,ti. 26. 22 or 23 or 24 or 25 27. ataluren.mp. 28. ptc124.mp. 29. Prednisolone.mp. or exp Prednisolone/ 30. Prednisone.mp. or exp Prednisone/ 31. 27 or 28 or 29 or 30 32. 21 and 26 and 31
EMBASE	#1 cost AND effective* OR 'cost benefit' OR 'cost utility' OR 'health technology assessment' OR 'pharmacoeconomics' OR 'economic evaluation' OR' economics'/exp OR 'costs and cost analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost allocation'/exp #2 'muscular dystrophies'/exp #3 'muscular dystrophy, duchenne'/exp #4 muscular AND (dystroph* OR duchenne OR dmd) #5 #2 OR #3 OR #4 #6 'ataluren'/exp OR 'ptc124'/exp #7 'prednisolone'/exp OR 'prednisone'/exp #8 #1 AND #5 AND #6 AND #7

Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud- OPS	(Muscular Dystroph* OR Duchenne OR DMD) AND (ataluren OR ptc124 OR prednisone OR prednisolone)
PubMed	#1 Search cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics or economic evaluation OR "Economics"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh] #2 Search Muscular Dystrophies[MeSH Terms]) OR Muscular dystroph*) OR Muscular Dystrophy, Duchenne[MeSH Terms]) OR (Duchenne or dmd)) #3 Search (Ataluren OR ptc124) OR Prednisolone[MeSH Terms]) OR Prednisolone) OR prednisone[MeSH Terms]) OR prednisone #4 Search ((#1) AND #2) AND #3
Scielo	(cost effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) AND (Muscular Dystrophy OR Muscular Dystroph*, Duchenne OR DMD) AND (ataluren OR ptc124 OR prednisone OR prednisolone)
Web of Science del ISI (Institute of Scientific Information)	# 1 Topic=(cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years # 2 Topic=(Muscular Dystrophy OR Muscular Dystroph*, DMD OR Duchenne) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years # 3 Topic=(ataluren OR PTC124 OR prednisone OR prednisolone) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years # 4 #3 AND #2 AND #1 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
Jstor	(cost effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) AND (Muscular Dystrophy OR Muscular Dystrophy*, Duchenne OR DMD) AND (ataluren OR ptc124 OR prednisone OR prednisolone)

Tratamiento con células madre

Base de datos	Protocolo de búsqueda
CRD	1. MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophies EXPLODE ALL TREES 2. Muscular dystroph* 3. MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophy, Duchenne EXPLODE ALL TREES 4. Duchenne 5. DMD 6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 7. MeSH DESCRIPTOR stem cells EXPLODE ALL TREES 8. stem cells 9. #7 OR #8 10. #6 AND #9

MEDLINE (vía OVID)	1. exp Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Behavioral/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics/ or exp Economics, Hospital/ or economics.mp. or exp Economics, Dental/ or exp Economics, Nursing/ 2. "Costs and Cost Analysis"/ 3. (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ab,ti. 4. (value adj1 money).ab,ti. 5. budget$.ab,ti. 6. (expenditure$ not energy).ab,ti. 7. 1 or 3 or 4 or 5 or 6 8. ((energy or oxygen) adj cost).ab,ti. 9. (metabolic adj cost).ab,ti. 10. ((energy or oxygen) adj expenditure).ab,ti. 11. 8 or 9 or 10 12. 7 not 11 13. letter.pt. 14. editorial.pt. 15. historical article.pt. 16. 13 or 14 or 15 17. 12 not 16 18. Animals/ 19. Humans/ 20. 18 not (18 and 19) {Including Related Terms} 21. 17 not 20 22. Muscular Dystrophies.mp. or exp Muscular Dystrophies/ 23. Muscular dystroph$.ab,ti. 24. Muscular Dystrophy, Duchenne.mp. or exp Muscular Dystrophy, Duchenne/ 25. (Duchenne or DMD).ab,ti. 26. 22 or 23 or 24 or 25 27. Stem Cells.mp. or exp Stem Cells/ 28. 21 and 26 and 27 29. limit 28 to yr="2012-current"
EMBASE	#1 'cost'/exp AND effective*/ #2 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR 'health technology assessment' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'pharmacoeconomics' OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation' OR 'economics'/exp OR 'economics' #3 #1 OR #2 #4 'muscular dystrophies'/exp #5 'muscular dystrophy, duchenne'/exp #6 muscular AND (dystroph* OR duchenne OR dmd) #7 #4 OR #5 OR #6 #8 'stem cells'/exp #9 #3 AND #7 AND #8 #10 #3 AND #7 AND #8 AND [humans]/lim AND [2010-2014]/py

Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud- OPS	((Muscular Dystroph* OR Duchenne OR DMD) AND (stem cells))
PubMed	#1 Search (((cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics or economic evaluation OR "Economics"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh]))) #2 Search ((((((Muscular Dystrophies[MeSH Terms]) OR Muscular dystroph*) OR Muscular Dystrophy, Duchenne[MeSH Terms]) OR (Duchenne or dmd))))) #3 Search (((stem cells[MeSH Terms]) OR stem cells)) #4 Search (((#1) AND #2) AND #3)
Scielo	(cost effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) AND (Muscular Dystrophy OR Muscular Dystroph*, Duchenne OR DMD) AND (stem cells)
Web of Science del ISI (Institute of Scientific Information)	# 1 Topic=(cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years # 2 Topic=(Muscular Dystrophy OR Muscular Dystroph*, Duchenne OR DMD OR Duchenne)Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years # 3 Topic=(stem cells) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years # 4 #3 AND #2 AND #1 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
Jstor	((((((Muscular Dystrophy) OR (Muscular Dystrophy, Duchenne)) OR (Muscular dystrophy*)) OR (DMD)) AND (stem cells)) AND ((cty:(journal) AND ty:(fla)) OR cty:(book)) AND disc:(economics-discipline)

Uso de silla de ruedas eléctrica

Base de datos	Protocolo de búsqueda
CRD	1. MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophies EXPLODE ALL TREES 2. Muscular dystroph* 3. MeSH DESCRIPTOR Muscular Dystrophy, Duchenne EXPLODE ALL TREES 4. Duchenne 5. DMD 6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 7. electric wheelchair 8. manual wheelchair 9. wheelchair 10. #7 OR #8 OR #9 11. #6 AND #10

MEDLINE (vía OVID)	1 exp Economics, Pharmaceutical/ or exp Economics, Behavioral/ or exp Economics, Medical/ or exp Economics/ or exp Economics, Hospital/ or economics.mp. or exp Economics, Dental/ or exp Economics, Nursing/ 2 (economic$ or cost or costs or costly or costing or price or prices or pricing or pharmacoeconomic$).ab,ti. 3 (value adj1 money).ab,ti. 4 budget$.ab,ti. 5 (expenditure$ not energy).ab,ti. 6 1 or 2 or 3 or 4 or 5 7 ((energy or oxygen) adj cost).ab,ti. 8 (metabolic adj cost).ab,ti. 9 ((energy or oxygen) adj expenditure).ab,ti. 10 7 or 8 or 9 11 6 not 10 12 letter.pt. 13 editorial.pt. 14 historical article.pt. 15 12 or 13 or 14 16 11 not 15 17 Animals/ 18 Humans/ 19 17 not (17 and 16) {Including Related Terms} 20 16 not 19 21 Muscular Dystrophies.mp. or exp Muscular Dystrophies/ 22 Muscular dystroph$.ab,ti. 23 Muscular Dystrophy, Duchenne.mp. or exp Muscular Dystrophy, Duchenne/ 24 (Duchenne or DMD).ab,ti. 25 21 or 22 or 23 or 24 26 wheelchair.mp. or exp wheelchair/ 27 electric wheelchair.mp. or exp electric wheelchair/ 28 manual wheelchair.mp. or exp manual wheelchair/ 29 26 or 27 or 28 30 20 and 25 and 29
EMBASE	#1 cost AND effective* OR 'cost benefit' OR 'cost utility' OR 'health technology assessment' OR 'pharmacoeconomics' OR 'economic evaluation' OR'economics'/exp OR 'costs and cost analysis'/exp OR 'cost-benefit analysis'/exp OR 'cost allocation'/exp #2 'muscular dystrophies'/exp #3 'muscular dystrophy, duchenne'/exp #4 muscular AND (dystroph* OR duchenne OR dmd) #5 #2 OR #3 OR #4 #6 'wheelchair'/exp OR electric AND 'wheelchair'/exp OR manual AND 'wheelchair'/exp #7 #1 AND #5 AND #6

Portal de Evidencias de la Biblioteca Virtual en Salud- OPS	(Muscular Dystroph* OR Duchenne OR DMD) AND (wheelchair OR manual wheelchair OR electric wheelchair)
PubMed	#1 Search cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics or economic evaluation OR "Economics"[Mesh] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Cost Allocation"[Mesh] #2 Search Muscular Dystrophies[MeSH Terms]) OR Muscular dystroph*) OR Muscular Dystrophy, Duchenne[MeSH Terms]) OR (Duchenne or dmd)) #3 Search wheelchair OR "electric wheelchair" OR "manual wheelchair" #4 Search ((#1) AND #2) AND #3
Scielo	(cost effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) AND (Muscular Dystrophy OR Muscular Dystroph*, Duchenne OR DMD) AND (wheelchair OR manual wheelchair OR electric wheelchair)
Web of Science del ISI (Institute of Scientific Information)	# 1 Topic=(cost effective* OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years # 2 Topic=(Muscular Dystrophy OR Muscular Dystroph*, Duchenne OR DMD OR Duchenne) Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years # 3 Topic=(wheelchair OR manual wheelchair OR electric wheelchair) Timespan=All years. Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI. # 4 #3 AND #2 AND #1 Databases=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years
Jstor	(cost effectiveness OR cost benefit OR cost utility OR health technology assessment OR pharmacoeconomics) AND (Muscular Dystrophy OR Muscular Dystrophy*, Duchenne OR DMD) AND (wheelchair OR manual wheelchair OR electric wheelchair)

Anexo 13
Estrategias de comunicación y socialización

1. Carta Modelo enviada a Sociedades Científicas

Medellín, 21 de septiembre de 2013

Ref: Solicitud Especial Apoyo Socialización Guías de Atención Integral

Respetado Doctor(a):

Mediante la siguiente, nos permitimos solicitarle su compromiso y apoyo para lograr una amplia difusión de la GAI denominada Guía de atención integral basada en evidencia con evaluación de eficacia, efectividad y eficiencia, para el manejo de detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular, cuyo desarrollo está a cargo de la Universidad de Antioquia.

Es importante anotar que las Guías de Atención Integral son un esfuerzo del Ministerio de la Protección Social y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias que pretenden avanzar en la producción de 25 GAI que abordan condiciones de salud de alta prevalencia en Colombia.

Las guías de atención integral basadas en la evidencia son esencialmente una herramienta para la implementación de la política pública en salud, que buscan tener tres efectos en el sistema del país:

- Un mejoramiento del acto clínico y la calidad de la atención en beneficio de los pacientes
- Aportar insumos, con base en la evidencia científica, para la definición de las políticas púbicas de salud
- Un uso más eficiente de los recursos.

Las GAI orientan a los profesionales de la salud en la toma de decisiones apropiadas en circunstancias clínicas específicas.

De acuerdo con lo anterior esta comunicación tiene el objetivo de contar con su apoyo en la socialización y participación activa en este

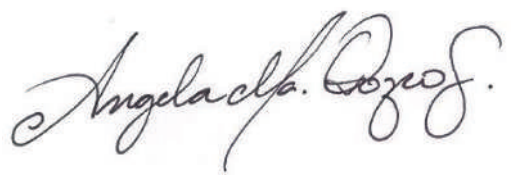
proceso de las siguientes maneras:

1. Difundir los documentos adjuntos (Generalidades, Objetivos, alcance y preguntas generales y específicas entre sus asociados invitándolos a contribuir con sus opiniones y sugerencias para ser estudiados por el Grupo Desarrollador de la Guía.
2. Solicitud especial para realizar un link directo desde la página de su asociación a la web de las GAI http://www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org
3. Estudio de los documentos anexos por parte de la Junta Directiva y/o Comité Científico de la Asociación y el envío de sus comentaros u opiniones para ser llevadas al Grupo Desarrollador de esta Guía.
4. Toda aquella difusión con la cual nos puedan apoyar a través de sus medios institucionales u otros que consideren convenientes.

De antemano agradecemos su colaboración con este tema, pues estamos seguros que su participación será fundamental para lograr un balance de este proceso que redundará, en beneficio de la salud de los colombianos.

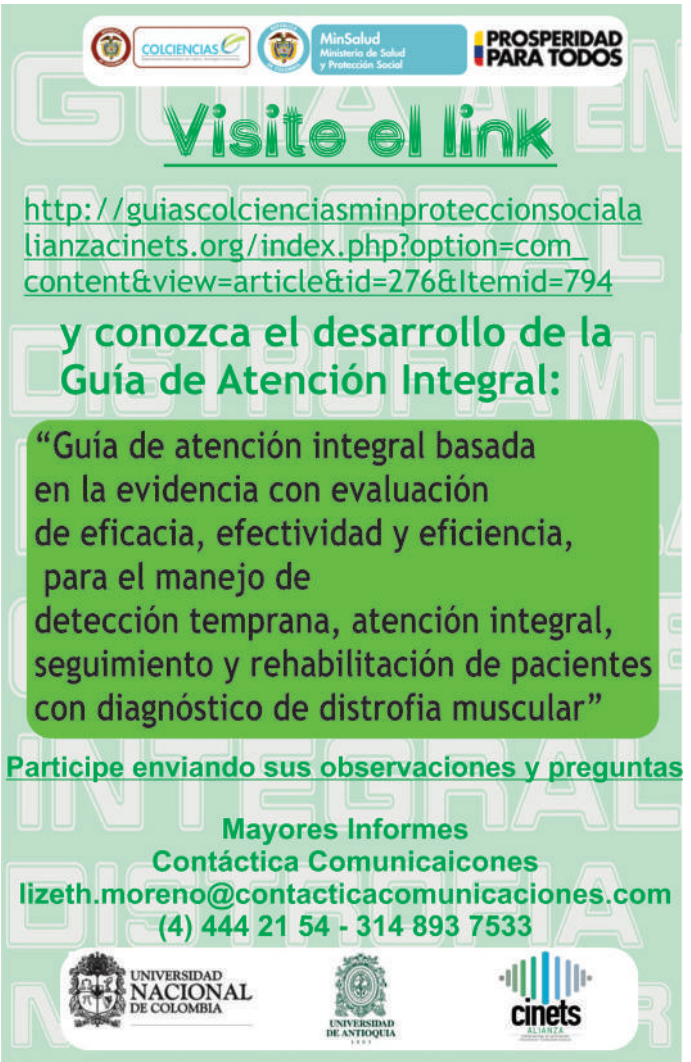
En caso de requerir alguna información adicional podrá contactarse con nosotros a través de nuestra agencia de comunicaciones CONTACTICA teléfono: (4)4442154 en Medellín Cel: 3148937533 lizeth.moreno@contacticacomunicaciones.com

Cordialmente,



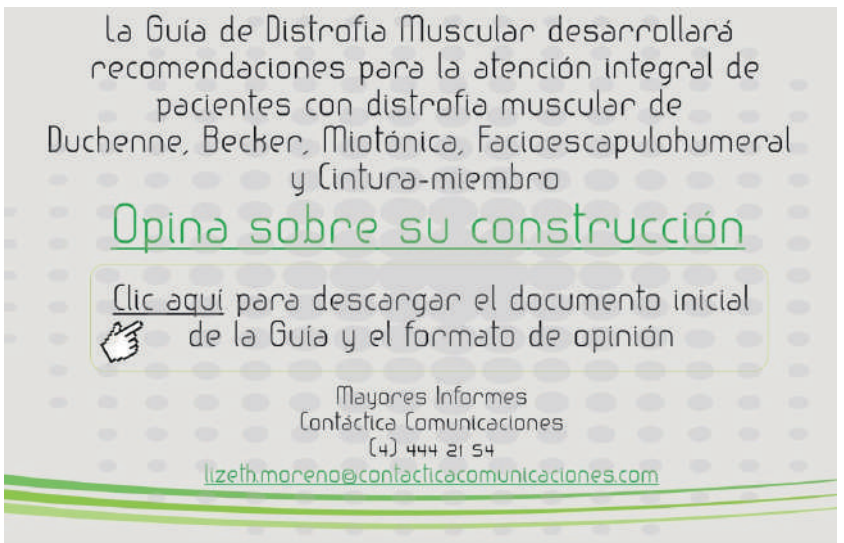
Ángela María Orozco Giraldo
Coordinadora de Comunicaciones
GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUIA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

2. News Letters

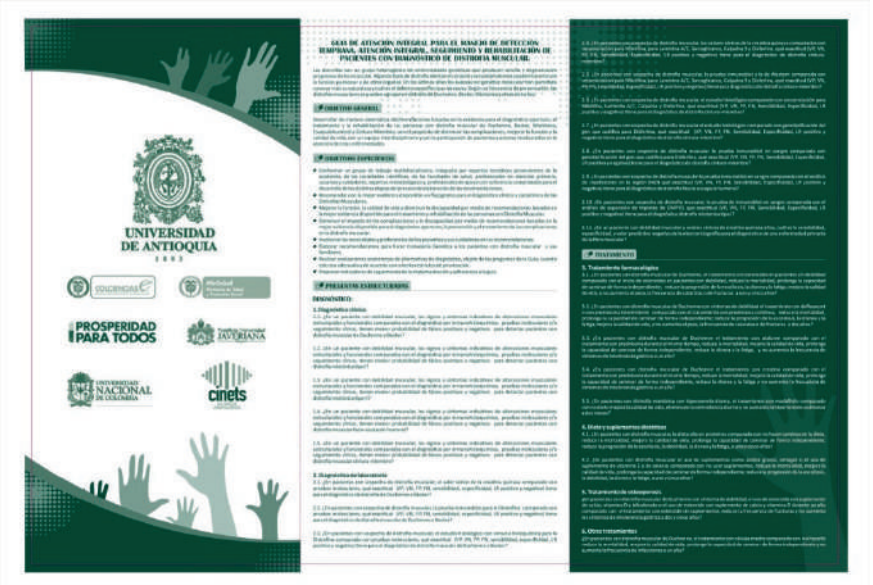


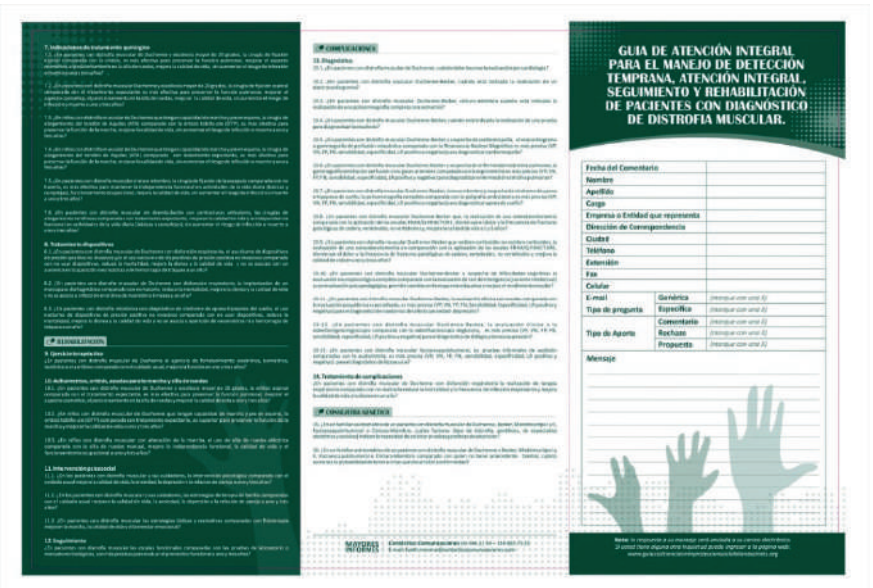
Opina sobre
Guía de práctica clínica para el manejo de detección temprana, atención integral, seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de distrofia muscular
Clic aquí para descargar el documento inicial de la Guía de Distrofia y el formato de opinión sobre ésta, para que hagas parte de su construcción
Mayores Informes
Contáctica Comunicaciones
(4) 444 21 54
lizeth.moreno@contacticacomunicaciones.com

GUÍA DISTROFIA MUSCULAR
PARTICIPA EN SU CONSTRUCCIÓN
CLIC AQUÍ PARA DESCARGAR
EL DOCUMENTO PRELIMINAR
Mayores Informes
Contáctica Comunicaicones
lizeth.moreno@contacticacomunicaciones.com
(4) 444 21 54 - 314 893 7533


La Guía de Distrofia Muscular desarrollará recomendaciones para la atención integral de pacientes con distrofia muscular de Duchenne, Becker, Miotónica, Facioescapulohumeral y Cintura-miembro
Opina sobre su construcción
Clic aquí para descargar el documento inicial de la Guía y el formato de opinión
Mayores Informes
Contáctica Comunicaciones
(4) 444 21 54
lizeth.moreno@contacticacomunicaciones.com

3. Formato de opinión





4. Participación en eventos de difusión

Los siguientes son los eventos en los que se participó con difusión de la GUIA DE DISTROFIA:

XVII Congreso de Dolor en el Eje Cafetero
Fecha: Mayo 25 de 2013
Organiza: Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
Lugar: Hotel Movich, Pereira
Número de participantes: 52, de los cuales se obtuvieron comentarios y preguntas de la construcción de la Guía, consignados en el Radicado de seguimiento.
XIII Curso Nacional de Electrodiagnóstico
Organiza: Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
Fecha: mayo 31 de 2013
Lugar: Hotel Spiwak, Cali
Número de participantes: 34, de los cuales se obtuvieron comentarios y preguntas de la construcción de la Guía, consignados en el Radicado de seguimiento.
Simposio de Neurogética
Fecha: Junio 8 de 2013
Lugar: Hotel Movich. Pereira
Número de Participantes: 55 de los cuales se obtuvieron comentarios y preguntas de la construcción de la Guía, consignados en el Radicado de seguimiento.
XXIV Congreso Nacional de Medicina Interna ACMI-ACP
Organiza: ACMI- ACP
Fecha: Septiembre 12, 13 y 14 de 2013
Lugar: Centro de Eventos Valle de Atriz. Pasto
Número de participantes: 749 asistentes. Participación en la agenda académica y se entregaron plegables con la información de la GUIA.

Expomotricidad 2014
Organiza: Instituto de Educación Física. Universidad de Antioquia
Fecha: Noviembre 18 al 20 de 2013
Lugar: Centro de Convenciones Plaza Mayor. Medellín
Número de participantes: Al evento asistieron 1492 personas. En el evento se dispuso un stand con la información del evento para aquellos que quisieran conocerla.
Evento Socialización Guía Síndrome Coronario
Organiza: Grupo desarrollador Guía Síndrome Coronario. UDEA
Fecha: 21 de febrero
Lugar: Hotel Sinú. Montería

Adicional a la información de opinión recolectada en los anteriores eventos, se recibió información de la página web de la Alianza CINETS. De los comentarios recibidos, 13 fueron identificados como significativos y así se registraron en el Radicado de seguimiento de la Guía y se enviaron posteriormente al Comité de la Guía para su respectiva respuesta. (Se adjunta radicado de preguntas recibidas).

Las demás preguntas surgieron a través de la difusión por email a las diferentes bases de datos.

5. Eventos de difusión realizados

*Eventos realizados de la Guía de Distrofia			
Fecha	**Descripción**	**Lugar**	**No. de Asistentes**
15 de marzo de 2013	Primera reunión de expertos	Facultad de Enfermería UdeA	22 Personas
10 de julio de 2013	Primera reunión de pacientes con Distrofia Muscular	Sede de Investigación Universitaria	17 Personas
2 de agosto de 2013	Segunda reunión de expertos	Sede de Investigación Universitaria	24 Personas
12 de septiembre de 2013	Foro Derechos Humanos Salud y Discapacidad	Edificio de Extensión UdeA	23 Personas
13 de septiembre de 2013	Funcionamiento Discapacidad y Participación	Hotel San Fernando Plaza	120 Personas
22 de noviembre de 2013	Tercera reunión de expertos	Sede de Investigación Universitaria	24 Personas
3 de febrero de 2014	Taller Metodología GRADE	Edificio de Extensión UdeA	43 Personas

4 de febrero de 2014	Jornada Académica Guías de Práctica Clínica	Sede de Investigación Universitaria	75 Personas
22 de abril de 2014	Segunda reunión de pacientes con Distrofia Muscular	Sede de Investigación Universitaria	25 Personas
25 y 26 de abril de 2014	Cuarta reunión de expertos	Sede de Investigación Universitaria	22 Personas
14 de mayo de 2014	Socialización general de la Guía	Hotel Estelar de la Feria - Bogotá	85 Personas
		Total Asistentes impactados	**480 Personas**

6. Gestiones de Prensa

PERIÓDICO EL PULSO Medio especializado en noticias de salud. Hospital Universitario San Vicente Fundación	Se realizaron 2 entrevistas (Dra. Luz Helena Lugo- Dr. Juan Manuel Sénior) realizarán un informe especial que saldrá en la edición de JUNIO.
PERIÓDICO VIDA Y SALUD Periódico especializado en la salud, promoción y prevención. Distribución en 125 municipios de Antioquia	Realizaron entrevista a la Dra. Luz Helena Lugo. La noticia de las GPC saldrá en la edición de JUNIO. Entregaron periódicos para distribuir en el evento de Socialización de Bogotá 14 de mayo.
RADIO BOLIVARIANA Universidad Pontificia Bolivariana A.M 1.110 KHZ. En el programa CITA CON LA SALUD.	Se realizó la entrevista a la Dra. Natalia Acosta. (Ver anexo 2 apartes de las grabaciones de esta entrevista)
REVISTA SALUD Y SOCIEDAD Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Facultad de Ciencias de la Salud. Boyacá	Se envió el cuestionario a la Revista para la Edición de Junio.
EMISORA RADIO MUNERA EASTMAN aliada con Caracol Radio.	Entrevista que se realizará el próximo 24 de mayo.
PERIÓDICO EL NUEVO DÍA DE IBAGUÉ	Se envió el material para ser publicado en el consultorio del periódico.
EMISORA LA VOZ DE ARMENIA 1040 AM. Emisora de Armenia, Quindío	Entrevista realizada al Dr. Juan Manuel Senior el pasado 14 de mayo de 2014.
EMISORA RADIO SUPER 970 AM Medellin	El espacio está abierto para indicar a qué hora y qué día podemos ir. La Dra. Luz Helena Lugo tiene pendiente definir la fecha.
COLMUNDO RADIO MEDELLIN 1440 AM	Se propuso realizar la entrevista el próximo 18 de Junio a la espera de respuesta

REVISTA COLOMBIA MÉDICA Universidad del Valle	Se consiguió la posibilidad de publicar las GPC. Sin embargo, se debe hacer una inversión en la reedición y traducción de las Guías a publicar. Pendiente definición de la Dra.
EMISORA CULTURAL UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA radio estación de carácter cultural y académico de la Universidad de Antioquia. 1410 AM	El próximo 26 de mayo se tiene el espacio disponible para realizar un programa en vivo para difundir la actualidad del proyecto de las GPC.
MUY FEMENINO. COSMOVISIÓN	Se realizará el programa el próximo 11 de junio.

Boletín de Prensa No. 006

La reunión de la Guía de Práctica Clínica de Distrofia Muscular esta vez involucró pacientes con el fin de generar un acercamiento capaz de permitir a los desarrolladores de la Guía conocer sus diferentes puntos de vista sobre la enfermedad y su tratamiento, y sobre sus percepciones y preferencias en cuanto a la atención que han venido recibiendo.

El pasado 22 de abril en el marco de la construcción de la GUÍA DE DISTROFIA MUSCULAR se realizó una reunión de pacientes en la Sede de Investigación Universitaria de la Universidad de Antioquia.

La Doctora, Leidy Milena Moreno Carvajal residente de segundo año de medicina física y rehabilitación dirigió esta reunión, y allí explicó que la idea de realizarla con pacientes es hacer un acercamiento con ellos, ver los diversos tipos de distrofia que presentan, conocer todas sus percepciones en cuanto a la enfermedad y frente a la atención que han recibido en las etapas de la misma, saber cómo se ven afectados en su calidad de vida por diversas razones como complicaciones, retardos en el servicio, dificultades administrativas; pero además mirar cuáles son las preferencias de ellos para que sea atendida su enfermedad.
Con ésta, es la tercera reunión en la que se incluyen los pacientes y se hacen partícipes del proceso.

También expuso que debido a que muchas intervenciones pueden tener efectos adversos, la idea es conocer si los pacientes prefieren o no ser intervenidos, de acuerdo a las valoraciones que cada uno haga de los beneficios o los riesgos que puede generar cada decisión.

En la reunión se pudo conocer qué piensan los pacientes frente a cada una de las preguntas que el grupo desarrollador se ha venido planteando para el diseño de la Guía, y así tomar en cuenta sus percepciones para incluir las recomendaciones en el documento. Dichas recomendaciones no sólo están apoyadas en la percepción del paciente sino que además se basan en material bibliográfico, experiencias, evidencia y conocimiento de los expertos desarrolladores.

En entrevista, uno de los pacientes que asistió a la reunión, el señor Jhon Freddy Durango de 33 años de edad y quien sufre de distrofia muscular tipo Becker, nos habló sobre la importancia que representa este tipo de eventos para que, quienes sufren la enfermedad, reciban asesoría sobre los tipos de distrofia que existen en Colombia, pero además resalta la necesidad de que estos eventos lleguen a varios lugares donde hay personas discapacitadas que no cuentan con recursos ni medios para acceder a la información, y menos para exámenes o tratamientos. Por esta razón su aporte fue que los encuentros deberían tomar en cuenta no sólo la zona urbana si no también la rural y llegar a sitios alejados con pocas oportunidades.

Cabe recordar que el próximo 25 y 26 de Abril en la Sede de Investigación Universitaria de la UDEA se realizará la cuarta reunión de expertos para continuar la construcción del documento de la Guía de Distrofia Muscular, a la cual asistirá el Grupo Desarrollador de Antioquia y a nivel nacional se contará con la presencia de las Doctoras Martha Cecilia Piñeros, Pilar Guerrero, María Isabel Cetina y Ángela María Gómez, especialistas en neurología; así como con diferentes representantes de sociedades científicas, EPS, IPS, industria y profesores de diferentes universidades. Allí se pretende alcanzar un consenso para entregar los documentos finales al Ministerio de Salud y Protección Social y a Colciencias, quienes lideran este proyecto de Guías de Atención Integral junto con la Universidad de Antioquia, la Universidad Nacional y la Universidad Javeriana.

Por tratarse de un tema de suma importancia para la Salud Pública de nuestro país, se espera contar con una participación amplia de medios de comunicación que informen a la comunidad los avances y esfuerzos por el desarrollo de este proyecto que beneficiará sin duda alguna a los pacientes colombianos.

Boletín de Prensa No. 007

Reunión de expertos para continuar la construcción del documento Guía de Práctica Clínica para el manejo de Distrofias Musculares en Colombia.

El pasado 25 y 26 de Abril, como estaba programado, en la Sede de Investigación Universitaria de la Universidad de Antioquia – UDEA- se llevó a cabo la reunión de expertos para continuar con los avances de la Guía de distrofia muscular, a la cual asistió el Grupo Desarrollador de Antioquia, diferentes especialistas en neurología y neurología infantil, así como representantes de sociedades científicas, expertos de varias universidades y prestadores de salud.

Allí se plantearon las recomendaciones de la Guía que serán el documento final para ser entregadas al Ministerio de Salud y Protección y a Colciencias, quienes lideran este proyecto de Guías de Atención Integral junto con la Universidad de Antioquia, la Universidad Nacional y la Universidad Javeriana.

A la socialización asistió la Doctora Graciela del Pilar Guerrero Ruíz, Neuróloga Infantil del Hospital Militar Central de Bogotá y miembro de la Asociación Colombiana de Neurología y la Asociación Colombiana de Neurología Infantil, quien nos contó sobre la extensa revisión bibliográfica que debieron hacer sobre todos los aspectos referentes a distintos tipos de distrofia muscular, teniendo en cuenta múltiples edades de pacientes y posteriormente de lo enriquecedor que fue no sólo dicha revisión sino la oportunidad de compartir con expertos, discutir ideas y conceptos universales e información que aparece en las distintas publicaciones en el mundo y poder aplicarlas a la realidad de nuestro país para evidenciar dificultades que se presentan con relación a la atención de los pacientes; y así nos aclaró que las discusiones y el análisis crítico en torno al panorama de nuestro país les ha permitido colocar su mejor esfuerzo para que las Guías en el futuro mejoren al tal punto que el paciente sea el mayor beneficiado, pudiendo éste tener fácil acceso al servicio de salud, al manejo integral que requieren, al acceso de metodología diagnóstica, así como el acceso a tecnología que permita mejor tratamiento y manejo durante todo el proceso de su enfermedad, y con esto finalmente mejorar su calidad de vida que es el propósito final de elaborar las Guías.

Por otro lado, la Doctora Ángela Gómez Mazuera, Neurofisióloga Clínica de la Fundación Santa Fe de Bogotá; nos informó que de la reunión surgieron las Guías de recomendaciones para que los pacientes de enfermedades neuromusculares reciban una atención adecuada en su salud, un diagnóstico temprano, una excelente evaluación clínica para su rehabilitación; con lo que, finalmente, los pacientes entiendan qué es lo que más les conviene para su enfermedad y los prestadores de salud se rijan sobre la mejor forma de tratar y atender a los pacientes, con lo que se logra la intención de las Guías que es mejorar la calidad de vida de las personas que padecen dichas patologías.

Además mencionó que están realizando los últimos ajustes y evaluaciones de las Guías, las cuales piensa que es posible que no sean muy fácil de incluir en el sistema de salud, pues antes se requiere un trabajo de concientización de las mismas, pero que de lograrse será de gran ayuda para los pacientes que no tienen accesibilidad, buen diagnóstico y mucho menos buen programa de rehabilitación.

Con dos entrevistas cierra este informe del desarrollo que se viene realizando en la Guía de Práctica Clínica de Distrofia Muscular, una de las 25 Guías de Atención Integral –GAI- en beneficio de la salud de los colombianos, beneficio que se obtiene con el esfuerzo de todos los actores involucrados; razón por la cual se espera que actores como pacientes y comunidad en general sigan apoyando posteriores eventos en los que se realizan los avances de las Guías, con su participación e interés en los temas que despliegan y que son de suma importancia para la salud pública de nuestro país.

Boletín de Prensa No. 008

Reunión de expertos para presentar los avances de los documentos Guía de Práctica Clínica para el manejo de Distrofias Musculares, el manejo del muñón en la amputación y prescripción de la prótesis y rehabilitación funcional de miembros inferiores y para el manejo en falla cardiaca.

El próximo 14 de mayo del presente año, en el Hotel Estelar Las Ferias de la ciudad de Bogotá, se llevará a cabo la socialización de las Guías de Práctica Clínica de Distrofia Muscular con la participación de la líder, la Doctora Luz Helena Lugo, médica fisiatra, la doctora Dionis Vallejo neuróloga, y la economista Sara Atehortúa; también se presentarán avances sobre la Guía para el manejo del muñón en la amputación y la prescripción de la prótesis y rehabilitación funcional de miembros inferiores, de nuevo con la doctora Luz Helena Lugo como líder de esta guía y el Dr. Jesús Plata Contreras Epidemiólogo Clínico; y por último para el manejo de Guía de Práctica Clínica en Falla Cardiaca, cuyo líder es el doctor Juan Manuel Senior, médico cardiólogo. Dicha reunión tiene el propósito de permitir que los expertos presenten sus avances de los documentos actuales de las guías a toda la comunidad médica.

Este proyecto de Guías de Atención Integral es vital para la Salud Pública del país y está liderado por el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), la Universidad de Antioquia, La Universidad Nacional y la Universidad Javeriana.

Por su gran magnitud, se espera contar con la asistencia de representantes de diferentes sociedades científicas, del sector salud, de expertos de varias universidades, así como de personas que sufran las diferentes enfermedades o cercanas a casos; y muy importante con la asistencia de medios de comunicación o interesados en realizar entrevistas a los expertos con el fin de conocer, ampliar o divulgar los beneficios que estas guías pueden traer para la salud de los colombianos.

Boletín de Prensa No. 009

Reunión de expertos en el cual se presentaron los avances de las Guías de Práctica Clínica para el manejo de Distrofias Musculares, Guía para el manejo del muñón en la amputación y Guía de Falla Cardiaca.

El pasado 14 de mayo, como se tenía agendado, en el Hotel Estelar Las Ferias de la ciudad de Bogotá, se llevó a cabo la socialización de las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica para el manejo de Distrofias Musculares, socialización del documento inicial y las preguntas de la Guía de Amputados y Prótesis y de la Guía de Falla Cardiaca; un importante proyecto de Guías de Práctica Clínica, el cual es trascendental para la salud pública del país y está liderado por el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación (Colciencias), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS, la Universidad de Antioquia, La Universidad Nacional y la Universidad Javeriana.

La reunión contó con la participación de los expertos y desarrolladores de las Guías, además de diferentes representantes del sector salud, estudiantes, expertos de diferentes universidades, investigadores, entre otros.

Allí se presentaron los avances de los documentos, pero además hubo un espacio para las intervenciones de los diferentes asistentes. Fue la Doctora Luz Helena Lugo, líder de algunas de las Guías, quien respondió a todas las inquietudes. En el caso de la Guía de Distrofia Muscular en el espacio de preguntas se trató el tema del uso que se le da a los esteroides, que aunque pueden tener efectos adversos, la decisión de suspender o continuar su uso, corresponde al balance que el clínico hace con su paciente de común acuerdo sobre lo que en su momento es lo más indicado para la recuperación.

También se trató el tema de las sillas de ruedas, en cuanto a que se debe hacer un seguimiento exhaustivo y las prescripciones adecuadas para autorizar dichas sillas; por ejemplo, manifestó, “no es dar una silla para que en su destino sea guardarla pero sí es dar una silla para no privar a un niño de ir a la escuela por falta de la misma”; así que el donarla depende de unos requerimientos especiales de acuerdo al grado de necesidad.

Además, manifestó que los expertos desarrollan sistemáticamente las recomendaciones de las Guías basadas en la evidencia para el diagnóstico oportuno, el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes, así como también en estudios previos, soportados en bibliografía muy amplia, investigaciones minuciosas, revisiones metódicas, ensayos clínicos y así, obtienen pruebas muy precisas y sobre todo definen si tal paso a seguir es efectivo o no para prolongar la sobrevida de los pacientes, para conocer la efectividad de los medicamentos, evitar malos procedimientos y, mide si mejora la función y la calidad de vida. Pero así mismo explica que lo que no pueden controlar son los efectos adversos que se desprenden de algunos tratamientos, y allí deben reevaluar las dosis y otra serie de factores para no generar más complicaciones o disminuirlas.

El balance de la reunión fue positivo y se pudieron aclarar varias dudas; pero además cabe recordar que estas reuniones se seguirán realizando durante el presente año, con el fin de continuar el desarrollo de las Guías y cada vez obtener mayores avances que permitan que los profesionales de la salud realicen diagnósticos más acertados, optimicen los tratamientos, presten una atención eficaz y una rehabilitación funcional a los pacientes que sufren estas enfermedades, mediante mejores procesos y procedimientos, y lograr el propósito final, que es mejorar su calidad de vida.

Para ampliar la información sobre los avances de las Guías de Práctica Clínica para la Salud Pública del país, usted puede comunicarse con:

LORENA ZAPATA LÓPEZ

E-mail: guiasdeatencionintegral@gmail.com
Celular: 313 645 9091

Firma Operadora de los Eventos: Contáctica Comunicaciones

7. Creación del Facebook de Guías de Práctica Clínica

Este Facebook fue creado como Comunidad con el objetivo de tener la posibilidad de colgar en internet los boletines de prensa para que sirvieran de consulta a los Medios de Comunicación contactados, al igual que para contactar a través de esta vía a medios especializados en salud:

https://www.facebook.com/pages/Guias-de-Pr%C3%A1ctica-Cl%C3%ADnica/628897760525458?fref=ts

Anexo 14
Barreras Potenciales y Estrategias para superarlas

	Barreras Potenciales y Estrategias para superarlas									
	Innovación (Factibilidad, Credibilidad, Accesibilidad, Atracción)	**Individual profesional (concientización, conocimiento, actitud, motivación de cambio y rutinas de comportamiento)**				**Pacientes (Conocimiento Habilidades Actitud Adherencia)**	**Contexto organizacional (Procesos de cuidado, personal, capacidades, recursos y estructuras)**		**Contexto político y económico (Acuerdos financieros, regulaciones, Políticas)**	**Proceso de implementación (Plan de implementación y evaluación)**
Matriz de estrategias para superar barreras potenciales de recomendaciones priorizadas	Las recomendaciones de la GPC-DM implican cambios en la prestación de los servicios de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación.	Percepción de que la GPC-DM no es aplicable a la mayoría de pacientes con estas patologías ni en todas las IPS.	Desconocimiento de la existencia de la GPC-DM y de la medicina basada en la evidencia.	Resistencia al cambio y temor a enfrentar problemas médico-legales.	Falta de apoyo entre pares y pobre trabajo en equipo.	Existen creencias acerca de la enfermedad y su tratamiento que limitan el cumplimiento de las recomendaciones.	La falta de una organización de redes de prestadores de servicios de salud para atención a pacientes con enfermedades huérfanas, limitan el sistema de referencia y contra-referencia y la accesibilidad a los servicios.	Desconocimiento de los costos y las fuentes de financiación para la implementación de las GPC.	Escasa reglamentación y cumplimiento de ley para atención a pacientes con enfermedades huérfanas	Ausencia de plan nacional de implementación de las GPC, estructurado según el grado de desarrollo de las IPS y teniendo en cuenta los criterios de priorización de las GPC, y el plazo establecido para ello.

Se recomienda la confirmación del diagnóstico por medio de las pruebas Western Blot, en pacientes con sospecha clínica por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) o por electrodiagnóstico de distrofia muscular de Duchenne o Becker, siempre y cuando exista personal entrenado en instituciones certificadas. En caso de no tener la posibilidad de hacer la prueba anterior se recomienda la confirmación del diagnóstico por medio de las pruebas de inmunohistoquímica en pacientes con sospecha clínica, por aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) o por electrodiagnóstico de distrofia muscular de Duchenne (G71.0) o Becker (G71.0), siempre y cuando exista personal entrenado en instituciones calificadas.	Incluir en el POS la prueba de Western Blot para cumplir las recomendaciones de la guía.	No Aplica	Realizar actividades de difusión y capacitación que sensibilice en el uso de la guía a los responsables de la atención de pacientes con distrofias musculares, haciendo énfasis en la guía corta y la comprensión de los flujogramas.	Desarrollo de estrategias de sensibilización para el uso de la GPC-DM dirigidas a los profesionales de la salud y del área administrativa, así como a los representantes de la rama judicial responsables de responder tutelas.	No Aplica	No Aplica	Cumplir con la normatividad vigente en cuanto a la conformación de redes de servicios especializados para el diagnóstico de pacientes con enfermedades huérfanas.	En la GPC-DM se hizo análisis de costos	Reglamentación y cumplimiento de ley para atención a pacientes con enfermedades huérfanas	Pendiente elaboración del Plan una vez se apruebe la GPC-DM
En caso de no tener la posibilidad de hacer las pruebas anteriores se sugiere la utilización de la Prueba de Amplificación dependiente de Ligación Múltiple (MLPA) para detectar delecciones y duplicaciones, si estas son negativas se harán las pruebas de secuenciación del gen.	Incluir en el POS la prueba de MLPA para cumplir las recomendaciones de la guía.	No Aplica			No Aplica	No Aplica				
Se sugiere optimizar la ingesta de calcio en la dieta desde 750 mg/día hasta 1.200 mg/día a 1.500 mg/día, vitamina D desde 400UI hasta 1.000UI/día en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con síntoma de debilidad en tratamiento con esteroide sin déficit de vitamina D ni de calcio. Si esto no se logra se debe garantizar con suplementos; si hay déficit de vitamina D reponerlo con 0.8mcg/kg/día, hasta 2.000UI y adicionar calcio hasta 1.500mg/día para reducir la frecuencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales, estando atento a los efectos gastrointestinales y controlando la ingesta de sodio.	Incluir en el POS la vitamina D para cumplir las recomendaciones de la guía.	No Aplica		No Aplica	No Aplica	Capacitar a pacientes y asociaciones de usuarios en regiones con mayor prevalencia de la enfermedad en etiología de las distrofias.	Cumplir con la normatividad vigente en cuanto a la conformación de redes de servicios para atención a pacientes con enfermedades huérfanas.	Establecimiento del sistema de costos de la atención a pacientes con DM, de acuerdo con las recomendaciones priorizadas en las IPS	Reglamentación y cumplimiento de ley para atención a pacientes con enfermedades huérfanas	Pendiente elaboración del Plan una vez se apruebe la GPC-DM

Se sugiere el uso diurno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con distrofia muscular de Duchenne con disfunción respiratoria con síntomas de hipoventilación diurna (Volumen Espiratorio Forzado 1 <40%predicho, Capacidad Vital Forzada <1.250ml) o hipercapnia (CO_2 >45mmHg) o hipoxemia (O_2<92%); y se sugiere el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con hipercapnia o con síndrome de apnea hipopnea del sueño, para reducir la mortalidad y mejorar la hipoxemia y la hipercapnia.	Hacer explicito en el POS que los dispositivos médicos incluyen todos aquellos recomendados por la GPC-DM	Conformación de redes de diagnóstico y tratamiento para pacientes con DM, de acuerdo con la prevalencia de este tipo de enfermedades. Capacitación a profesionales responsables de la atención utilizando estrategias didácticas participativas y cercanas a la realidad de los pacientes y su atención (simulación de casos)	Realizar actividades de difusión y capacitación que sensibilice en el uso de la guía a los responsables de la atención de pacientes con distrofias musculares, haciendo énfasis en la guía corta y la comprensión de los flujogramas.	No Aplica	No Aplica				Reglamentación y cumplimiento de ley para atención a pacientes con enfermedades huérfanas	Pendiente elaboración del Plan una vez se apruebe la GPC-DM
Se sugiere el uso nocturno de dispositivos de presión positiva no invasivos en pacientes con distrofia miotónica con diagnóstico de síndrome de apnea-hipopnea del sueño para reducir la mortalidad, mejorar la disnea y la calidad de vida.	Hacer explicito en el POS que los dispositivos médicos incluyen todos aquellos recomendados por la GPC-DM			No Aplica	No Aplica					
Se sugiere el uso de ortésis rodilla tobillo pie (ORTP) en niños con distrofia muscular de Duchenne que tengan capacidad de marcha, con el fin de prolongar el tiempo de bipedestación, la marcha asistida y reducir la gravedad de la escoliosis. No hay evidencia sobre el efecto de las ORTP en la calidad de vida de estos pacientes.										

Se recomienda el uso de silla de ruedas manual en pacientes con distrofia muscular siempre y cuando tengan postura adecuada en sedente y la fuerza necesaria en miembros superiores para propulsarla; con el fin de mantener la independencia en la ejecución de las actividades de la vida diaria.	Incluir en el POS las sillas de ruedas para cumplir las recomendaciones de la guía.	No Aplica	Realizar actividades de difusión y capacitación que sensibilice en el uso de la guía a los responsables de la atención de pacientes con distrofias musculares, haciendo énfasis en la guía corta y la comprensión de los flujogramas.	No Aplica	No Aplica				Reglamentación y cumplimiento de ley para atención a pacientes con enfermedades huérfanas	Pendiente elaboración del Plan una vez se apruebe la GPC-DM
Se recomienda el uso de silla de ruedas con motor en pacientes con distrofia muscular en el momento que no puedan impulsar la silla de ruedas manual y tengan un control postural deficiente, con el fin lograr semi-dependencia en la ejecución de las actividades de la vida diaria.	Incluir en el POS las sillas de ruedas para cumplir las recomendaciones de la guía.	No Aplica		No Aplica	No Aplica					
Se recomienda en pacientes con distrofia muscular examinar previamente la factibilidad de la prescripción de la silla de ruedas de acuerdo al transporte y las condiciones de la vivienda. Evaluar la funcionalidad, determinar las necesidades de cada paciente y realizar seguimiento periódico a la prescripción de la silla de ruedas.	Incluir en el POS las sillas de ruedas para cumplir las recomendaciones de la guía.	No Aplica		No Aplica	Involucrar a las asociaciones científicas y los gremios en los procesos de diseminación, difusión, capacitación y actualización de la GPC-DM					
Se recomienda la videofaringolaringoscopia o la videofluoroscopia deglutoria en pacientes con distrofia muscular y síntomas sugestivos de disfagia. Ambas son superiores a la evaluación clínica para la determinación de la alteración de las diferentes fases de la deglución y de la broncoaspiración.	Incluir en el POS la videofaringolaringoscopia o la videofluoroscopia deglutoria para pacientes con distrofia muscular según recomendaciones de la guía.	Conformación de redes de diagnóstico para pacientes con DM, de acuerdo con la prevalencia de este tipo de enfermedades. Capacitación a profesionales responsables de la atención utilizando estrategias didácticas participativas y cercanas a la realidad de los pacientes y su atención (simulación de casos)		No Aplica						

Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario, en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia de Duchenne-Becker. Se recomienda la realización de las pruebas de Amplificación de Ligación Múltiple (MLPA en los siguientes casos: La madre y hermanas del paciente que planean tener un embarazo	Incluir en el POS la asesoría genética para familiares de pacientes con distrofia muscular según recomendaciones de la guía.	Conformación de redes de diagnóstico y tratamiento para pacientes con DM, de acuerdo con la prevalencia de este tipo de enfermedades. Capacitación a profesionales responsables de la atención utilizando estrategias didácticas participativas y cercanas a la realidad de los pacientes y su atención (simulación de casos)	Realizar actividades de difusión y capacitación que sensibilice en el uso de la guía a los responsables de la atención de pacientes con distrofias musculares, haciendo énfasis en la guía corta y la comprensión de los flujogramas.	Desarrollo de estrategias de sensibilización para el uso de la GPC-DM dirigidas a los profesionales de la salud y del área administrativa, así como a los representantes de la rama judicial responsables de responder tutelas.					Reglamentación y cumplimiento de ley para atención a pacientes con enfermedades huérfanas	Pendiente elaboración del Plan una vez se apruebe la GPC-DM
Se recomienda en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia miotónica aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario. Se recomienda la realización de las pruebas de detección de la repetición CTG en los siguientes casos: - Padre y madre del paciente que planeen tener más hijos - Hermanos y hermanas del paciente que planeen tener un embarazo	Incluir en el POS la asesoría genética para familiares de pacientes con distrofia muscular según recomendaciones de la guía.									
Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia fascioescapulohumeral. Se recomienda la realización de las pruebas de longitud del área D4Z4 en los siguientes casos: Padre y madre del paciente que planeen tener más hijos Personas asintomáticas con historia familiar (padres o tíos o hermanos) de la enfermedad que planean un embarazo	Incluir en el POS la asesoría genética para familiares de pacientes con distrofia muscular según recomendaciones de la guía.									

Se recomienda aplicar un protocolo preestablecido de asesoría genética por un equipo multidisciplinario en familiares asintomáticos de pacientes con cuadro clínico compatible con distrofia de cinturas. La definición de las pruebas confirmatorias y a quien hacerlas se harán de acuerdo con el caso índice.	Incluir en el POS la asesoría genética para familiares de pacientes con distrofia muscular según recomendaciones de la guía.		Realizar actividades de difusión y capacitación que sensibilice en el uso de la guía a los responsables de la atención de pacientes con distrofias musculares, haciendo énfasis en la guía corta y la comprensión de los flujogramas.						Reglamentación y cumplimiento de ley para atención a pacientes con enfermedades huérfanas	Pendiente elaboración del Plan una vez se apruebe la GPC-DM

Identificador de barreras a la implementación			
Barreras	**Observación**	**Presente**	**Estrategias para superarse**
Relativas a la GPC-DM	Evidencia insuficiente para soportar todas las recomendaciones de la GPC-DM.	**Si** ___ **No** ____	Estímulo al desarrollo de proyectos de investigación orientados a generación de evidencias en diagnóstico y tratamiento de pacientes con distrofias musculares.
	Guía completa demasiado larga, lo que podría incentivar la revisión sólo de la guía corta GPC-DM.	**Si** ___ **No** ____	Realizar actividades de difusión que sensibilice en el uso de la guía a los responsables de la atención de pacientes con distrofias musculares, haciendo énfasis en la guía corta y la comprensión de los flujogramas.
	Los formatos de publicación de la GPC-DM limitan su consulta frecuente.	**Si** ___ **No** ____	Disponer de diferentes formatos de publicación de la GPC-DM, diseñados de acuerdo con los recursos disponibles en las instituciones prestadoras de servicios de salud.
	Las recomendaciones finales de la GPC-DM pueden presentar ambigüedad en su interpretación por parte de los médicos generales.	**Si** ___ **No** ____	Las estrategias de capacitación deben garantizar la comprensión de las recomendaciones de la GPC-DM por parte de los posibles usuarios, responsables de la atención a los pacientes.
	Las referencias bibliográficas no son fácilmente accesibles para el público usuario de la GPC-DM.	**Si** ___ **No** ____	Garantizar el acceso a bibliografía básica, mediante enlaces en internet o con difundiéndola en medios electrónicos que puedan consultarse sin necesidad de ingresar a la Web.

Relativas a los profesionales	Desconocimiento de la existencia de la GPC-DM y de la medicina basada en la evidencia.	**Si** ___ **No** ____	Realizar actividades de difusión y capacitación que sensibilice en el uso de la guía a los responsables de la atención de pacientes con distrofias musculares, haciendo énfasis en la guía corta y la comprensión de los flujogramas.
	Conocimientos limitados para interpretar la literatura científica, poca conciencia de resultados negativos en la práctica, no todos disponen de acceso a Internet en el sitio de trabajo.	**Si** ___ **No** ____	Disponer de diferentes formatos de publicación de la GPC-DM, diseñados de acuerdo con los recursos disponibles en las instituciones prestadoras de servicios de salud.
	Formación continuada y actualización en manos de la industria farmacéutica.	**Si** ___ **No** ____	Las Instituciones de Educación Superior deben incluir la GPC-DM en los programas de formación de médicos generales y especialistas, así como de los distintos profesionales del área de la salud que atiendes pacientes con distrofias musculares.
	Resistencia al cambio y temor a enfrentar problemas médico-legales.	**Si** ___ **No** ____	Desarrollo de estrategias de sensibilización para el uso de la GPC-DM.
	Falta de apoyo entre pares y pobre trabajo en equipo.	**Si** ___ **No** ____	Involucrar a las asociaciones científicas y los gremios en los procesos de diseminación, difusión, capacitación y actualización de la GPC-DM.
	Percepción de que la GPC-DM no es aplicable a la mayoría de pacientes con estas patologías ni en todas las IPS.	**Si** ___ **No** ____	Conformación de redes de diagnóstico y tratamiento para pacientes con DM, de acuerdo con la prevalencia de este tipo de enfermedades. Capacitación a profesionales responsables de la atención utilizando estrategias didácticas participativas y cercanas a la realidad de los pacientes y su atención (simulación de casos).
	Demanda asistencial excesiva, que dificulta el destinar tiempo a la lectura de las guías.	**Si** ___ **No** ____	Asignación de tiempo necesario y suficiente para la capacitación y actualización en la GPC-DM.
Relativas al contexto social	Algunos profesionales se encuentran muy influidos por la opinión de líderes de opinión no favorables a las guías	**Si** ___ **No** ____	Desarrolla de estrategias de sensibilización a los responsables de medios de comunicación y líderes de opinión acerca de las ventajas del uso de la GPC-DM.
Relativas al contexto económico y organizacional	Las políticas públicas relacionadas con el modelo de atención en salud, centrado en la salud como un servicio rentable para el asegurador y no como un derecho ciudadano.	**Si** ___ **No** ____	Difundir la normatividad existente sobre atención a pacientes con enfermedades huérfanas y propender por la reglamentación que sea necesaria en las instancias correspondientes.
	Las carencias del sistema de habilitación y control a instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS).	**Si** ___ **No** ____	Actualización de normas de habilitación a instituciones prestadoras de servicios de salud que garantice la atención a pacientes con distrofias musculares de acuerdo con la GPC definida para tal fin. Capacitación a los responsables de los procesos de habilitación y acreditación tanto de las direcciones territoriales de salud como de las instituciones prestadoras de servicios de salud para que se garantice la atención a pacientes con DM según las recomendaciones de la GPC.
	La falta de una organización de redes de prestadores de servicios de salud, limitan el sistema de referencia y contra-referencia y la accesibilidad a los servicios.	**Si** ___ **No** ____	Cumplir con la normatividad vigente en cuanto a la conformación de redes de servicios para atención a pacientes con enfermedades huérfanas.
	Ausencia de plan nacional de implementación de las GPC, estructurado según el grado de desarrollo de las IPS y teniendo en cuenta los criterios de priorización de las GPC, y el plazo establecido para ello.	**Si** ___ **No** ____	Definición de plan nacional de implementación liderado por el Ministerio de Salud.
	Inadecuado funcionamiento del sistema de información.	**Si** ___ **No** ____	Hacer los ajustes correspondientes al sistema de información en cada institución para garantizar la toma de decisiones a partir la información real y oportuna sobre atención a pacientes con distrofias musculares.

Relativas al contexto económico y organizacional	IPS con escasos recursos humanos, físicos y financieros para aplicar la GPC-DM	**Si ___ No ____**	Contratos entre EPS-IPS ajustados a los estudios de costos y a las atenciones a pacientes con DM según recomendaciones de la GPC.
	Ausencia de sistema de incentivos a las IPS y a los profesionales de la salud que participen en implementación de GPC.	**Si ___ No ____**	Desarrollo de un sistema de incentivos a IPS y profesionales de la salud que atiendan pacientes siguiendo las recomendaciones de la GPC-DM.
	Desconocimiento de los costos y las fuentes de financiación para la implementación de las GPC.	**Si ___ No ____**	Establecimiento del sistema de costos de la atención a pacientes con DM, de acuerdo con las recomendaciones priorizadas en las IPS.

Pacientes	Conocimiento	**Si ___ No ____**	
	Habilidades	**Si ___ No ____**	
	Actitud	**Si ___ No ____**	
	Adherencia	**Si ___ No ____**	

REPÚBLICA DE COLOMBIA
COLCIENCIAS
Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación

REPÚBLICA DE COLOMBIA
MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

PROSPERIDAD
PARA TODOS

IETS
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

cinets

UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
1803