



# VNiVERSiDAD D SALAMANCA

**Facultad de Enfermería y Fisioterapia**

**Titulación: Grado en Enfermería**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

Trabajo de revisión bibliográfica sistemática

**“TERAPIAS FARMACOLÓGICAS BASADAS EN  
EL ARN DE INTERFERENCIA: ETEPLIRSEN,  
GIVOSIRAN Y PEGAPTANIB”**

**Estudiante: Andrea Fraile Rodríguez**

**Tutora: Marina Holgado Madruga**

**Salamanca, mayo 2022**

# ÍNDICE

---

LISTA DE ABREVIATURAS .....	
RESUMEN .....	
ABSTRACT.....	
1. INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 TERAPIAS BASADAS EN ARN DE INTERFERENCIA .....	1
1.2 DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE .....	1
1.2.1 Definición .....	1
1.2.2 Incidencia.....	1
1.2.3 Etiología.....	1
1.2.4 Clínica.....	2
1.2.5 Diagnóstico .....	2
1.2.6 Tratamiento.....	3
1.3 PORFIRIA HEPÁTICA AGUDA.....	4
1.3.1 Definición .....	4
1.3.2 Incidencia.....	4
1.3.3 Etiología.....	4
1.3.4 Clínica.....	5
1.3.5 Diagnóstico .....	5
1.3.6 Tratamiento.....	6
1.4 EDEMA MACULAR DIABÉTICO Y DEGENERACIÓN MACULAR .....	7
1.4.1 Definición .....	7
1.4.2 Incidencia.....	8
1.4.3 Etiología.....	8
1.4.4 Clínica.....	8
1.4.5 Diagnóstico .....	8
1.4.6 Tratamiento.....	9
2. JUSTIFICACIÓN .....	10
3. OBJETIVOS .....	11
3.1 Objetivos generales.....	11
3.2 Objetivos específicos .....	11

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	12
4.1 Estrategia de búsqueda .....	12
4.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	13
4.3 Extracción y análisis de los datos .....	14
5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....	16
5.1 Selección de los estudios .....	16
5.2 Características de los estudios .....	16
5.3 Resultados de los estudios .....	17
6. DISCUSIÓN .....	32
7. CONCLUSIONES .....	34
8. BIBLIOGRAFÍA .....	35
9. ANEXOS .....	39

## **LISTA DE ABREVIATURAS.**

---

**6MWT:** Prueba de la marcha de 6 minutos.

**AAR:** Annualized rate of porphyria attacks, tasa anualizada de ataques de porfiria.

**AHP:** Acute Hepatic Porphyria, porfiria hepática aguda.

**ALA:** Ácido delta-aminolevulínico.

**ALAS1:** Ácido delta-aminolevulínico sintasa 1.

**ARN:** Ácido ribonucleico.

**ARNip:** Ácido ribonucleico interferente pequeño.

**ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero.

**CK:** Creatincinasa.

**DMAE:** Degeneración macular asociada a la edad.

**EMD:** Edema macular diabético.

**ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, estudio de retinopatía diabética de tratamiento temprano.

**FDA:** Food and Drug Administration, Administración de Alimentos y Medicamentos.

**NA:** No aplicable.

**NM:** No mostrado.

**NR:** No realizado.

**NS:** No significativo.

**PBG:** Porfobilinógeno.

**PBGd:** Porfobilinógeno desaminasa.

**PICO:** Patient, intervention, comparison, outcomes; Paciente, intervención, comparación, resultados.

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analyses, elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis.

**REF:** Referencia.

**RS:** Revisión sistemática.

**VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor, factor de crecimiento endotelial vascular.

## RESUMEN.

---

Los fármacos basadas en la tecnología del ARN de interferencia consisten en silenciar la expresión de genes sobre los que actúan. Esta tecnología se presenta como prometedora en el tratamiento etiológico de distintas enfermedades.

El objetivo de este trabajo consiste en analizar la eficacia y seguridad de los siguientes fármacos de interferencia del ARN: eteplirsén, givosiran y pegaptanib en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne, la porfiria hepática aguda, el edema macular diabético y la degeneración macular asociada a la edad, respectivamente.

Para ello, realizamos una búsqueda bibliográfica sistemática en la base de datos PubMed utilizando las siguientes palabras clave: “givosiran”, “eteplirsén”, “pegaptanib”, “Hepatic Porphyrias”, “Macular Degeneration”, “Muscular Dystrophy Duchenne”, “toxicity”, “adverse effects”, “efficacy”, “clinical trial”.

Definimos la eficacia en diferentes términos en función del fármaco en estudio: para givosiran en términos de reducción de la tasa de ataques anualizada de porfiria, disminución en la necesidad de uso de hemina y reducción de los niveles de ALA y PBG; para eteplirsén, en términos de incremento de la producción de nueva proteína distrofina y mejora de los resultados obtenidos en la prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT); y para pegaptanib, en términos de mejora de la agudeza visual corregida. La seguridad se analiza mediante el estudio de los eventos adversos derivados del tratamiento.

Se concluye que las terapias basadas en el ARNi resultan una línea de tratamiento prometedora, pero que precisa un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados para confirmar la eficacia y seguridad de sus fármacos.

**Palabras clave:** eteplirsén, givosiran, pegaptanib, distrofia muscular de Duchenne, porfiria hepática aguda, degeneración macular asociada a la edad, edema macular diabético, eficacia, seguridad, ensayo clínico.

## ABSTRACT.

---

Drugs based on RNA interference technology consist of silencing the expression of genes on which they act. This technology is presented as promising in the etiological treatment of different diseases.

The objective of this work is to analyze the safety and efficacy of the following RNA interference drugs: eteplirsen, givosiran and pegaptanib in the treatment of Duchenne muscular dystrophy, acute hepatic porphyria, diabetic macular edema and associated macular degeneration. at age, respectively.

For this, we carried out a systematic bibliographic search in the PubMed database using the following keywords: “givosiran”, “eteplirsen”, “pegaptanib”, “Hepatic Porphyrias”, “Macular Degeneration”, “Muscular Dystrophy, Duchenne”, “toxicity”, “adverse effects”, “efficacy”.

We define efficacy in different terms depending on the study drug: for givosiran in terms of reduction in the annualized attack rate of porphyria, reduction in the need for hemin use, and reduction in ALA and PBG levels; for eteplirsen, in terms of increased production of new dystrophin protein and improved 6-minute walk test (6MWT) performance; and for pegaptanib, in terms of improvement in corrected visual acuity. Safety is analyzed through the study of adverse events derived from treatment.

It is concluded that siRNA-based therapies are a promising line of treatment, but that a greater number of randomized clinical trials are required to confirm the efficacy and safety of their drugs.

**Keywords:** eteplirsen, givosiran, pegaptanib, Duchenne muscular dystrophy, Acute Hepatic Porphyria, Age-related macular degeneration, Diabetic macular edema, efficacy, safety, clinical trial

## **1. INTRODUCCIÓN.**

### **1.1 TERAPIAS BASADAS EN EL ARN DE INTERFERENCIA.**

La interferencia de ARN es un mecanismo regulador de la mayoría de las células eucariotas para controlar directamente la actividad genética, provocando la supresión génica dirigida.

Los ARNip (ARN interferentes pequeños) se unen específicamente a secuencias de ARNm diana, desencadenando una serie de acciones que resultan en la escisión y degradación del ARNm diana, evitando la traducción y pasos posteriores de expresión y función génica. (1)

### **1.2 DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE.**

#### **1.2.1 Definición.**

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es un trastorno neuromuscular genético recesivo ligado al cromosoma X. Es una condición grave, incapacitante y progresiva causado por la ausencia de la proteína distrofina.

La proteína distrofina se encuentra en las células musculares y su papel fundamental consiste en fortalecer y proteger las fibras musculares de lesiones cuando los músculos se contraen y se relajan. En ausencia de distrofina, el estrés de las contracciones musculares repetidas daña la membrana que rodea la célula muscular, lo que resulta en ciclos repetidos de degeneración celular, regeneración e inflamación de las fibras musculares. Con el tiempo, la capacidad inherente de las células musculares para repararse y regenerarse se agota y el músculo es reemplazado por tejido fibrótico y grasa. (2)(3)(4)(5)(6)

#### **1.2.2 Incidencia.**

Se estima que esta enfermedad afecta aproximadamente a 1 de cada 3.500 niños. (2)

#### **1.2.3 Etiología.**

La causa es una mutación en el gen que codifica la distrofina, haciendo que las células musculares se debiliten progresivamente. (5)

#### **1.2.4 Clínica.**

Los niños afectados desarrollan debilidad muscular progresiva en los primeros años de vida, pierden la capacidad de caminar durante la niñez y claudican en problemas respiratorios e insuficiencia cardíaca en la adolescencia tardía o principios de los 20 años.

Entre la clínica podemos destacar distintos tipos de afectación: motora (retraso en la marcha, caídas o caminar de puntillas); respiratoria (tos inefectiva, hipoventilación nocturna (y diurna en estadios más avanzados), que se manifiesta por cefalea, cansancio, ausencia de concentración y disminución del apetito); cardíaca (trastornos en la conducción y miocardiopatía hipertrófica) u osteoarticular (el 90% de los pacientes desarrolla escoliosis, normalmente secundaria a la pérdida de la deambulación. Los pacientes presentan un alto riesgo de fractura tanto por osteoporosis (derivada de la inmovilidad) como por las frecuentes caídas. (3)(7)

#### **1.2.5 Diagnóstico.**

La edad media para el diagnóstico suele ser los 4-5 años de edad.

Hay diferentes medios para el diagnóstico, entre los que se encuentran la prueba de la creatincinasa (CK), que suele estar elevada entre 10 y 100 veces en comparación con su valor normal desde el nacimiento del niño; la biopsia muscular (método invasivo) en la que se observa un patrón distrófico en el tejido muscular y mediante técnicas de inmunohistoquímica se evidencia la deficiencia de distrofina; y estudios genéticos. (7)

Para medir la expresión de la proteína distrofina una de las técnicas utilizadas es el análisis de transferencia Western Blot. Es una técnica de laboratorio utilizado para detectar una proteína específica en una muestra de sangre o tejido. El método implica el uso de electroforesis en gel para separar las proteínas de la muestra. Una vez que las proteínas se encuentran separadas, se transfieren del gel a la superficie de una membrana, la cual se expone a un anticuerpo específico contra la proteína en estudio. La unión del anticuerpo se detecta usando un marcador radiactivo o químico. (8)

#### **6MWT.**

El Test de la Marcha Seis Minutos (6MWT) es una evaluación objetiva de la capacidad de ejercicio funcional que mide la distancia que una persona puede caminar



en seis minutos. La persona debe caminar a un ritmo normal, un recorrido total de 25 metros y puede detenerse y descansar cuando lo necesite.

Para la distrofia muscular de Duchenne se considera un factor predictivo de la enfermedad; los estudios de historia natural muestran que la edad y la distancia de 6MWT predicen la progresión de la enfermedad. (5)

### **1.2.6 Tratamiento.**

#### Corticoides.

Los corticoides eran los únicos fármacos conocidos con la capacidad de disminuir el ritmo del deterioro de la fuerza muscular y la función motora en DMD, preservando la autonomía e independencia por un mayor tiempo.

#### Eteplirsén.

Eteplirsén es el primer tratamiento para la distrofia muscular de Duchenne (DMD) aprobado por la FDA. Este fármaco es un oligómero de morfolino fosforodiamidato, una clase de moléculas sintéticas basadas en un rediseño de la estructura del ácido nucleico natural. Su mecanismo de acción se lleva a cabo a través de la unión a cadenas complementarias de ARN mediante emparejamiento estándar de ácido nucleico-base. De esta forma se dirige al exón 51 en el pre-ARNm de distrofina para desencadenar la omisión de este, lo que resulta en la restauración del marco de lectura y permite la producción de una proteína de distrofina internamente truncada pero funcional. (4)

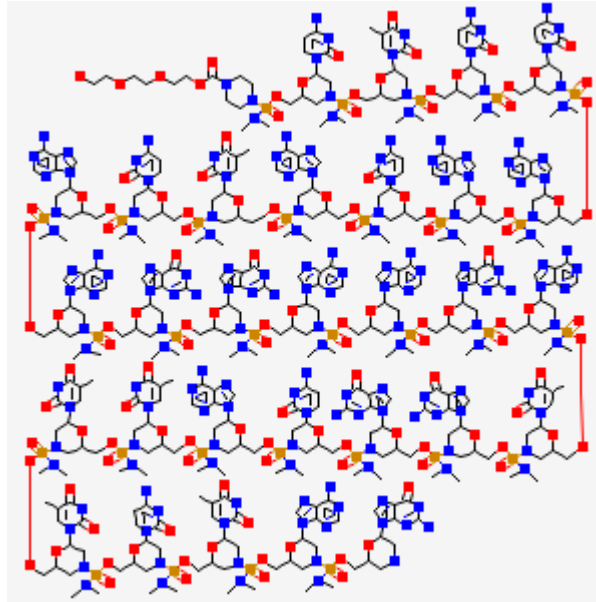


Figura 1. Estructura química de eteplirsen. (9)

### **1.3 PORFIRIA HEPÁTICA AGUDA.**

#### **1.3.1 Definición.**

La porfiria hepática aguda es un trastorno metabólico genético cuya herencia es autosómica dominante y está causado por la presencia de mutaciones o defectos en las enzimas de la biosíntesis del HEMO hepático.

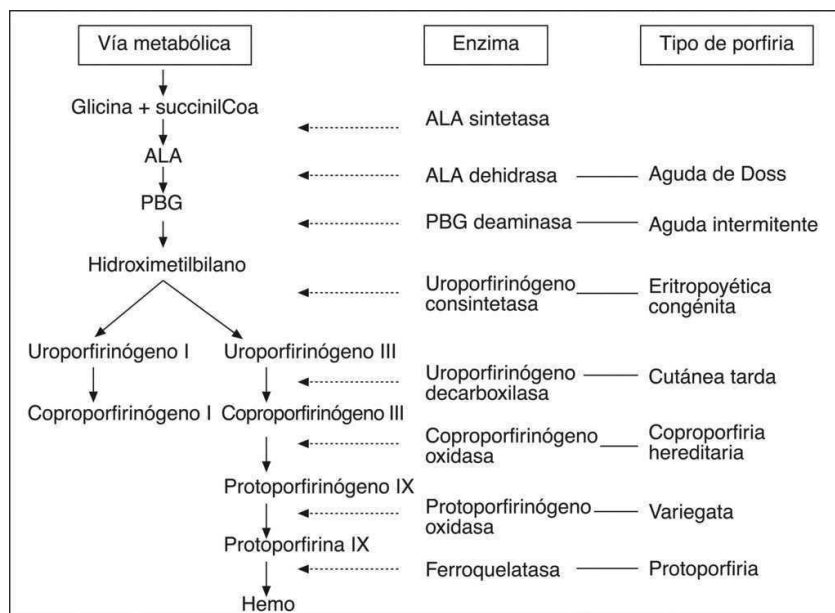
Los intermediarios neurotóxicos del hemo: el ácido delta-aminolevulínico (ALA) y el porfobilinógeno (PBG) se acumulan en pacientes con porfirias hepáticas agudas, lo que provoca ataques neuroviscerales debilitantes agudos y, en algunos pacientes, síntomas crónicos incapacitantes. (10)

#### **1.3.2 Incidencia.**

La porfiria hepática aguda afecta aproximadamente a 1-2 de cada 15.000 personas. Es considerada una enfermedad hepática rara. (11)

#### **1.3.3 Etiología.**

La enfermedad está causada por un déficit de la enzima PBG-d (porfobilinógeno desaminasa), la tercera enzima en la síntesis del hemo, que conduce a la acumulación de ALA y PBG, provocando lesiones en el sistema nervioso y otros órganos. (12)



Gastroenterol Hepatol. 2008;31:225-8

Figura 2. Ruta metabólica de la síntesis del hemo.

(12)

### 1.3.4 Clínica.

Los ataques de porfiria se desencadenan como consecuencia de la actuación de factores precipitantes que aumentan la demanda de la síntesis hepática de hemo e inducen la actividad de la ALA sintetasa, como puede ser el estrés, el tabaco, factores hormonales, etc. El déficit de PBG desaminasa produce una acumulación y depósito en los tejidos de los precursores ALA y PBG. Como resultado, hay déficit de hemo y acumulación de precursores tóxicos.

Las crisis se caracterizan por manifestaciones neuroviscerales y/o neuropsíquicas, entre las que podemos encontrar: dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, hipotensión, ansiedad, insomnio, agitación, entre otros. (12)

### 1.3.5 Diagnóstico.

El diagnóstico se puede realizar mediante la determinación de los valores de PBG y ALA en orina, que se encuentran anormalmente elevados. Los valores normales de estos en orina son < 2 mg/24 h y < 7 mg/24 h, respectivamente. Posteriormente se podrá realizar un análisis de la enzima defectuosa y/o un estudio de ADN. (12)

Una vez se cuenta con el diagnóstico, es importante llevar un seguimiento de los ataques que se producen. En los estudios incluidos en esta revisión, uno de los

criterios de eficacia analizados es la reducción de la tasa de ataques anualizada de porfiria.

Los ataques de porfiria se definieron si cumplían todos los criterios que se indican a continuación:

- Un episodio agudo de dolor neurovisceral en el abdomen, en la espalda, el pecho, las extremidades y/o los miembros.
- Ninguna otra causa médicamente determinada que no sea un ataque relacionado con la AHP.
- Requiere tratamiento con glucosa, hemina intravenosa, hidratos de carbono o analgésicos (opioides o no opioides), u otros medicamentos como antieméticos a una dosis o frecuencia superior a la del tratamiento diario habitual de la porfiria del paciente.

Del mismo modo, la tasa de ataques anualizada (AAR) se calculó como el número total de ataques de porfiria calificados, dividido por el número total de días en el periodo de intervención, multiplicado por el número de días en un año:

$$AAR = \frac{\text{Número total de ataques de porfiria calificados}}{\text{Número total de días en el periodo de intervención}} \times 365.25$$

(13)

### **1.3.6 Tratamiento.**

El ataque agudo es una urgencia médica y en numerosas ocasiones requiere tratamiento hospitalario.

Las opciones actuales para controlar los ataques incluyen la eliminación de los factores desencadenantes y el tratamiento con opiáceos intravenosos, glucosa y hemina.

No existen farmacoterapias aprobadas para la prevención de los ataques recurrentes.

#### Hemina.

El tratamiento de elección de las crisis de porfiria hepática aguda es la administración de hemina intravenosa, la cual suprime la actividad hepática de la ALA sintetasa, lo que produce una disminución de la producción de porfirinas (ALA y PBG).

La hemina intravenosa está aprobada para el tratamiento de ataques agudos y, a veces, se usa de manera profiláctica para la prevención de ataques, sin embargo, tiene una acción de corta duración y la administración a largo plazo puede provocar sobrecarga de hierro, cicatrización venosa e infección relacionada con el catéter. (10)

### Givosiran.

Givosiran es un agente terapéutico de interferencia de ARN de administración subcutánea aprobado para el tratamiento de AHP en adultos y adolescentes a partir de 12 años. Este fármaco se dirige al ARN mensajero hepático que codifica ALAS1, y reduce el ALAS1 inducido, evitando así la acumulación neurotóxica de ALA y PBG. (10)

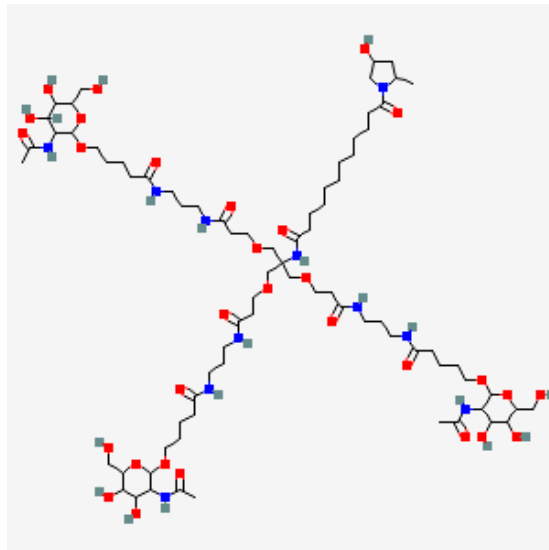


Figura 3. Estructura química de givosiran. (14)

## **1.4 EDEMA MACULAR DIABÉTICO Y DMAE.**

### **1.4.1 Definición.**

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad degenerativa progresiva producida por un daño o deterioro de la mácula, la parte central de la retina. Es la parte del ojo que permite percibir los detalles finos y pequeños.

El edema macular diabético (EMD) es un engrosamiento de la retina en el área de la mácula que está provocado por la extravasación de líquido. Este factor puede distorsionar la visión haciendo que los objetos se vean borrosos o descoloridos. El edema macular diabético representa la primera causa de pérdida visual en los pacientes con diabetes mellitus. (15)(16)(17)

#### **1.4.2 Incidencia.**

En los países desarrollados, aproximadamente el 10% de la población mayor de 65 años y el 25% mayor de 75 años han sido diagnosticados con DMAE.

El EMD afecta a una de cada 15 personas con diabetes, lo que resulta en más de 20 millones de casos en todo el mundo. (15)(16)(17)

#### **1.4.3 Etiología.**

La principal causa de la generación macular es la edad, pero existen factores desencadenantes como puede ser el tabaco o la predisposición genética.

El EMD se debe a la ruptura de la barrera hematorretiniana, lo que lleva a una acumulación de líquido dentro de la retina y a un engrosamiento de esta. (15)(16)(17)

#### **1.4.4 Clínica.**

En la DMAE el paciente describe una pérdida de visión de comienzo repentino, con escotoma central (mancha oscura en el centro del campo visual). Otro síntoma frecuente es la deformación de la imagen. (18)

La disminución visual central es la manifestación clínica más relevante en el EMD, junto con la deformación de las imágenes.

#### **1.4.5 Diagnóstico.**

A través de la prueba ETDRS se puede realizar una medición de la pérdida de la visión.

Algunas de las pruebas que pueden poner de manifiesto tanto la DMAE como el edema macular diabético son el fondo de ojo, la angiografía retinal con fluoresceína y la tomografía de coherencia óptica. (18)

#### 1.4.6 Tratamiento.

El estándar de atención actual para DMAE, establecido por el Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS), es la fotocoagulación láser focal, siendo el mismo tratamiento utilizado para el edema macular diabético. (19)

Un enfoque de tratamiento alternativo es el uso de terapias intravítreas dirigidas al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el promotor más potente conocido de la permeabilidad vascular.

##### Pegaptanib.

Pegaptanib es un aptámero de ácido ribonucleico de 28 bases unido covalentemente a dos restos ramificados de polietilenglicol de 20 kD que se desarrolló para unir y bloquear la actividad del VEGF extracelular, específicamente la isoforma de 165 aminoácidos (VEGF 165).

Para prolongar la actividad en el sitio de acción, se modificó el esqueleto de azúcar de pegaptanib para evitar la degradación por endonucleasas y exonucleasas endógenas, y se agregaron fracciones de polietilenglicol para aumentar la vida media del fármaco en el humor vítreo. (20)

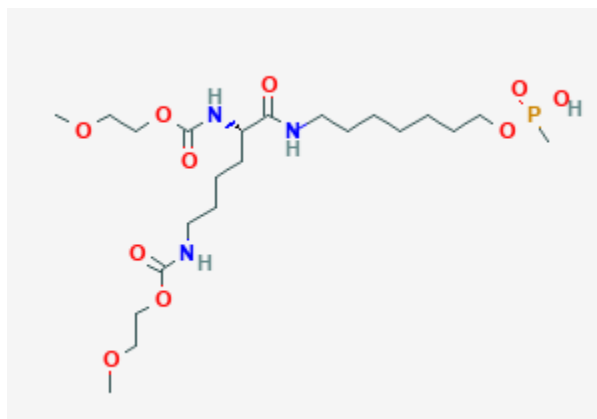


Figura 4. Estructura química pegaptanib

(21)

## **2. JUSTIFICACIÓN.**

De las enfermedades incluidas en esta revisión, la porfiria hepática aguda y la distrofia muscular de Duchenne son consideradas enfermedades raras, con una alta tasa de mortalidad y con complejidad clínica que dificultan el diagnóstico y tratamiento.

Si bien la DMAE no conduce a la mortalidad, su prevalencia es muy elevada y es la principal causa de ceguera en la población mayor de 50 años. La ausencia de intervención terapéutica puede conducir a la pérdida completa de visión en estos pacientes.

El tratamiento convencional de estas enfermedades se basaba en tratar de mitigar los síntomas, mientras que las terapias actuales basadas en la metodología del ARNi inducen la supresión de forma dirigida de los genes responsables de estas enfermedades. Este tratamiento se presenta como una terapia novedosa y prometedora.



### **3. OBJETIVOS.**

#### **3.1 Objetivos generales.**

- 1) Estudio de fármacos con mecanismo de acción basado en el ARN de interferencia: eteplirsén, givosiran y pegaptanib.

#### **3.2 Objetivos específicos.**

- 1) Análisis de la eficacia y seguridad del fármaco eteplirsén en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.
- 2) Análisis de la eficacia y seguridad del fármaco givosiran en el tratamiento de la porfiria hepática aguda.
- 3) Análisis de la eficacia y seguridad del fármaco pegaptanib en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad y del edema macular diabético.

#### 4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN.

##### 4.1 Estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en la base de datos PubMed y se pudieron obtener los artículos completos y originales a través del portal Sci-Hub y la Universidad de Salamanca.

Las palabras clave introducidas fueron: “givosiran”, “eteplirsén”, “pegaptanib”, “Hepatic Porphyrias”, “Macular Degeneration”, “Muscular Dystrophy Duchenne”, “toxicity”, “adverse effects”, “efficacy”, “clinical trial”.

La estrategia de búsqueda conjunta de términos MESH y operadores booleanos se resume en la siguiente tabla:

<p><b>#1:</b> (("givosiran" [Supplementary Concept]) AND ("Porphyrias, Hepatic"[Mesh] OR "Porphyrias"[Mesh] OR "Porphyria, Acute Hepatic" [Supplementary Concept])) AND (((("Treatment Outcome" [Mesh] OR "Therapeutic Equivalency"[Mesh] OR "Clinical Trials Data Monitoring Committees"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase IV" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase III" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase II" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase I" [Publication Type] OR "Clinical Trials, Phase IV as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR ("Clinical Trials Data Monitoring Committees"[Mesh])) OR (((("toxicity" [Subheading]) OR ("adverse effects" [Subheading])) OR ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Injection Site Reaction"[Mesh])))</p>
<p><b>#2:</b> (("eteplirsén" [Supplementary Concept]) AND ("Muscular Dystrophy, Duchenne"[Mesh])) AND (((("Treatment Outcome"[Mesh] OR "Therapeutic Equivalency"[Mesh] OR "Clinical Trials Data Monitoring Committees"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase IV" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase III" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase II" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase I" [Publication Type] OR "Clinical Trials, Phase IV as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR ("Clinical Trials Data Monitoring Committees"[Mesh])) OR (((("toxicity" [Subheading]) OR ("adverse effects" [Subheading])) OR ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Injection Site Reaction"[Mesh])))</p>

**#3:** (("pegaptanib" [Supplementary Concept]) AND ("Macular Degeneration"[Mesh])) AND (((("Treatment Outcome"[Mesh] OR "Therapeutic Equivalency"[Mesh] OR "Clinical Trials Data Monitoring Committees"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase IV" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase III" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase II" [Publication Type] OR "Clinical Trial, Phase I" [Publication Type] OR "Clinical Trials, Phase IV as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trials as Topic"[Mesh])) OR ("Clinical Trials Data Monitoring Committees"[Mesh])) OR (((("toxicity" [Subheading]) OR ("adverse effects" [Subheading])) OR ("Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"[Mesh] OR "Injection Site Reaction"[Mesh])))

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

Adicionalmente, se utilizaron como filtros los siguientes: artículos publicados en inglés o español, y artículos con fecha de publicación en los últimos 20 años.

#### 4.2 Criterios de inclusión y exclusión.

<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b>	<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b>
Pacientes con porfiria hepática aguda, distrofia muscular de Duchenne, DMAE y EDM.	Pacientes con otro tipo de patologías.
Terapia con eteplirsén, givosiran y pegaptanib.	Terapias con otro tipo de tratamiento.
Análisis de eficacia y seguridad.	No incluyen variables de eficacia y seguridad.
Ensayos clínicos: ±controlados, ±randomizados.	
Revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos.	Estudios experimentales preclínicos, reportes de casos, literatura gris y revisiones narrativas.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

### 4.3 Extracción y análisis de los datos.

Los datos se extrajeron de forma sistemática en una tabla siguiendo el formato PICO (Patients, Intervention, Comparison, Outcomes), y se muestran a continuación.

<p><b>Paciente:</b> Pacientes con las siguientes enfermedades:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Distrofia muscular de Duchenne.</li><li>▪ Porfiria hepática aguda.</li><li>▪ Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y edema macular diabético (EMD)</li></ul>
<p><b>Intervención:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Eteplirsén para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.</li><li>▪ Givosiran para el tratamiento de la porfiria hepática aguda.</li><li>▪ Pegaptanib para el tratamiento de la DMAE y EMD.</li></ul>
<p><b>Comparación:</b> Análisis de los estudios con y sin comparación con placebo.</p>
<p><b>Resultados:</b></p> <p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Eteplirsén: incremento de la producción de la proteína distrofina, mejora de los resultados obtenidos en la prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT).</li><li>▪ Givosiran: reducción de la tasa media anualizada de ataques de porfiria, disminución en la necesidad de uso de hemina, reducción de los niveles de ALA y PBG.</li><li>▪ Pegaptanib: mejora en la agudeza visual.</li></ul> <p>Eventos adversos.</p>

Tabla 3. Formato PICO

Los resultados de eficacia se definieron en diferentes términos en función del fármaco en estudio: para givosiran la eficacia se define en términos de reducción de la tasa de ataques anualizada de porfiria, disminución en la necesidad de uso de hemina y

reducción de los niveles de ALA y PBG; para eteplirsén, en términos de incremento de la producción de nueva proteína distrofina y mejora de los resultados obtenidos en la prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT); y para pegaptanib, en términos de mejora de la agudeza visual corregida.

Analizamos la seguridad mediante el estudio de los eventos adversos, definidos, según el Instituto Nacional del Cáncer, como “problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia”.

## 5. SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

### 5.1 Selección de los estudios.

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed, identificando finalmente 30 estudios para una revisión de texto completo. De todos ellos, 14 fueron incluidos en esta revisión.

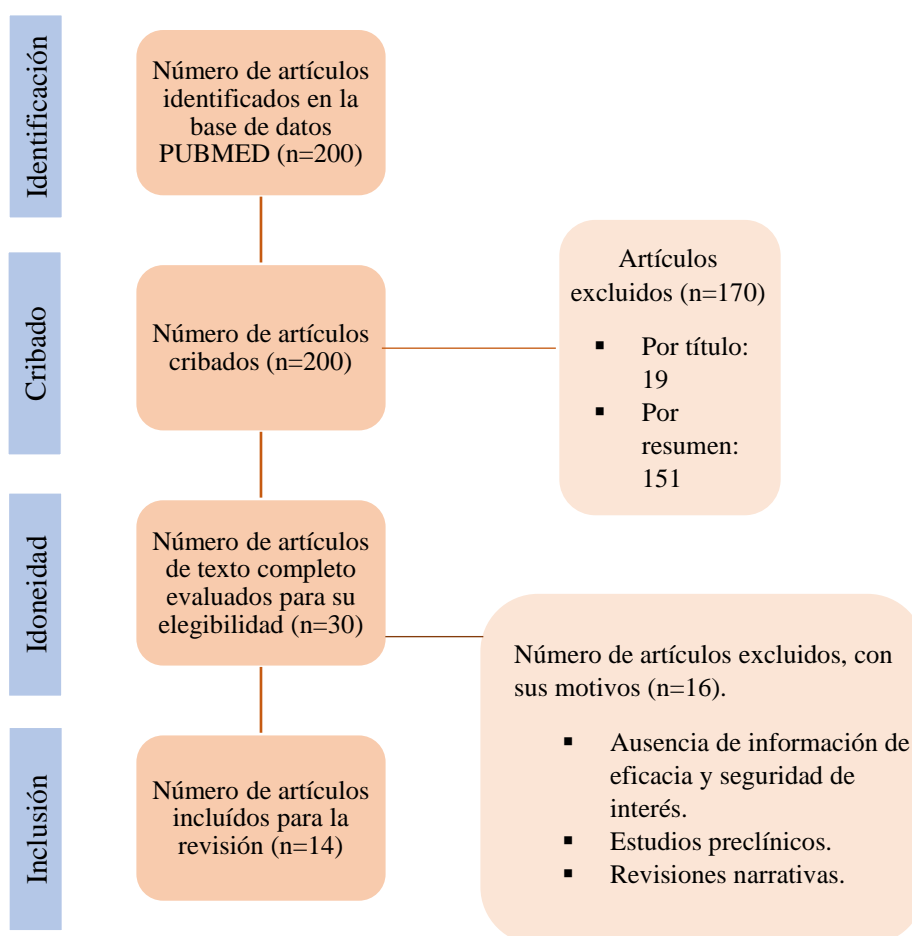


Figura 5. Diagrama de flujo PRISMA.

### 5.2 Características de los estudios.

Los estudios se publicaron entre el 30 de diciembre de 2004 y el 21 de octubre de 2021.

El total de pacientes que forman parte de esta revisión son 2131, siendo 1404 pacientes los que recibieron el fármaco objetivo de la intervención. El 7,83% (n=110) de los mismos tenía distrofia muscular de Duchenne, el 9,26% (n=130) presentaban porfiria hepática aguda, y el 82,90% (n=1164), DMAE o edema macular diabético.

### **5.3 Resultados de los estudios.**

Los datos obtenidos de cada artículo se presentan en tablas de acuerdo con las normas APA.

A efectos didácticos, se representaron en gráficos solamente aquellos datos de los estudios que presentaban significación estadística.

Se presentan en la misma gráfica aquellos artículos que expresan los distintos parámetros de eficacia con unidades de medida comunes.

Enunciaremos cada patología seguido de los fármacos que hemos caracterizado, como se puede ver a continuación.

#### **5.3.1 Distrofia muscular de Duchenne – eteplirsén.**

5 de los artículos incluidos estudiaron la eficacia de eteplirsén, incluyendo un total de 110 pacientes asignados al tratamiento. (2)(3)(4)(5)(6)

##### **5.3.1.1 Eficacia.**

###### **5.3.1.1.1 Incremento de la producción de nueva proteína distrofina.**

La falta de unidades comunes entre los diferentes estudios nos ha llevado a dividir la representación de los resultados en función de cómo lo expresa cada uno de los estudios (véase figura 6). En esta figura, dos de los estudios aportan los resultados en forma de porcentaje medio respecto al total de pacientes (4)(6), mientras que los otros dos (2)(5) únicamente incluyen los datos de los pacientes que han obtenido resultados estadísticamente significativos.

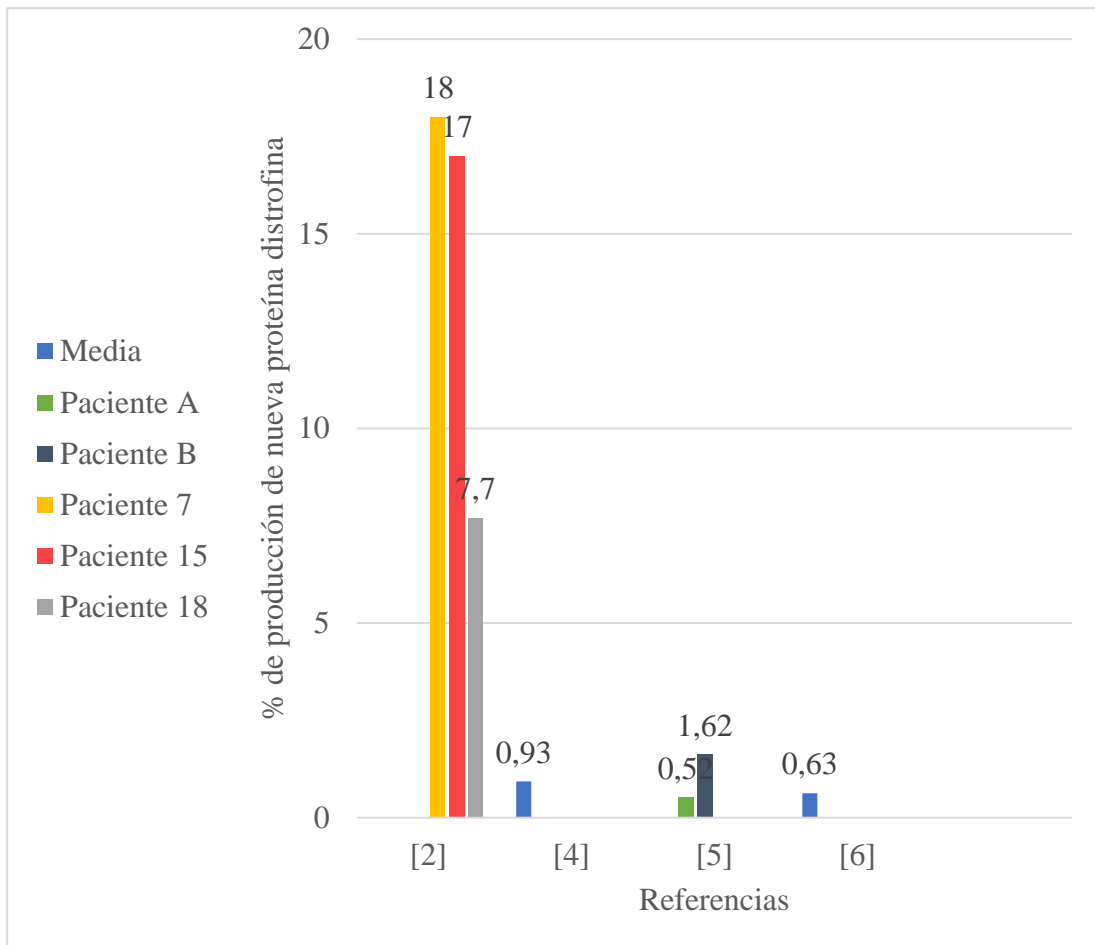


Figura 6. Porcentaje de producción de nueva proteína distrofina evaluado mediante el análisis de transferencia Western Blot.

### 5.3.1.1.2 Mejora de los resultados obtenidos en la prueba 6MWT (prueba de marcha de 6 minutos)

Solo 2 de los 5 estudios incluidos aportan resultados sobre la prueba 6MWT, siendo estos estadísticamente significativos (véase figura 7).



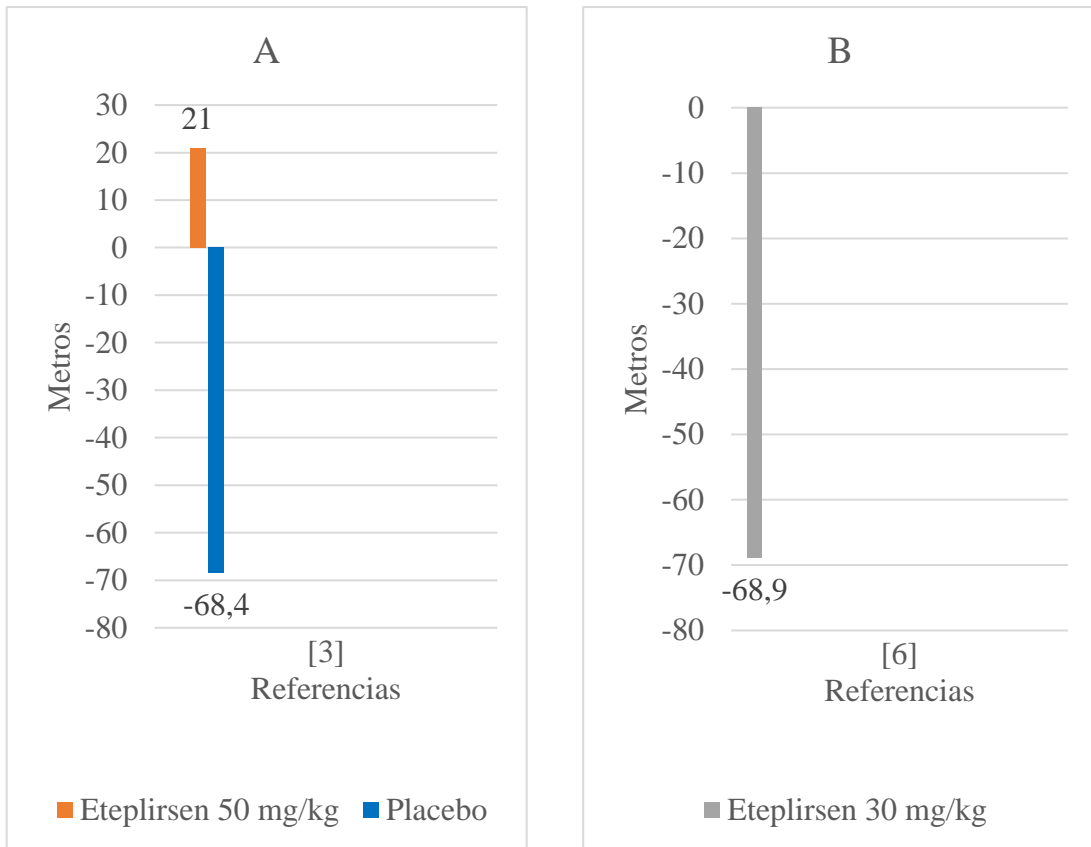


Figura 7. Cambio medio en la prueba 6MWT desde el inicio hasta la semana 48 (figura 8A) y hasta la semana 96 (figura 8B).

### 5.3.1.2 Eventos adversos y sumatorio de seguridad.

De los 5 estudios incluidos, 4 representaron eventos adversos, de los cuales, aquellos que se daban con más frecuencia aparecen diferenciados por artículos y descritos en la figura 8.

De forma global (n= 110) en la figura 9 se representa el porcentaje de pacientes que padeció cada uno de los eventos adversos considerados más relevantes.

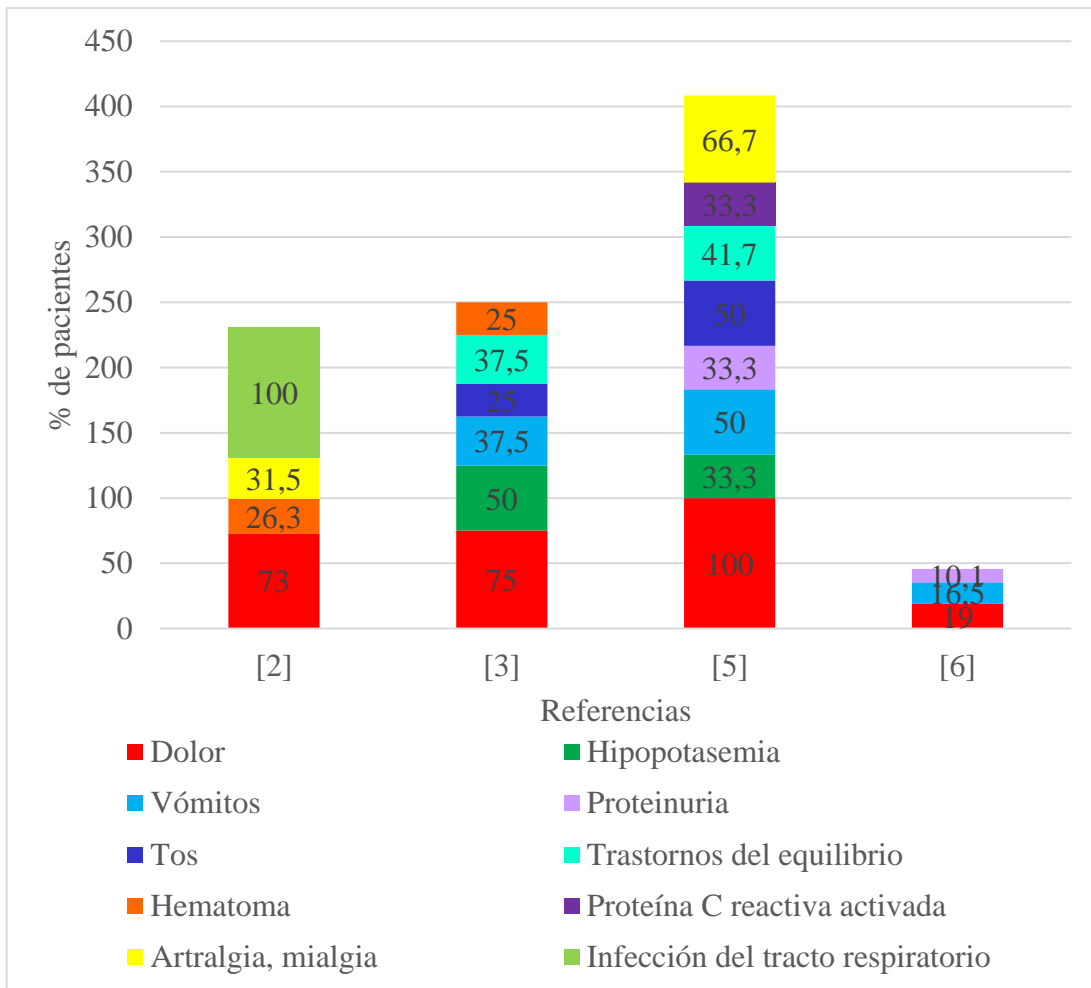


Figura 8. Eventos adversos más frecuentes con eteplirsén expresados por estudios.

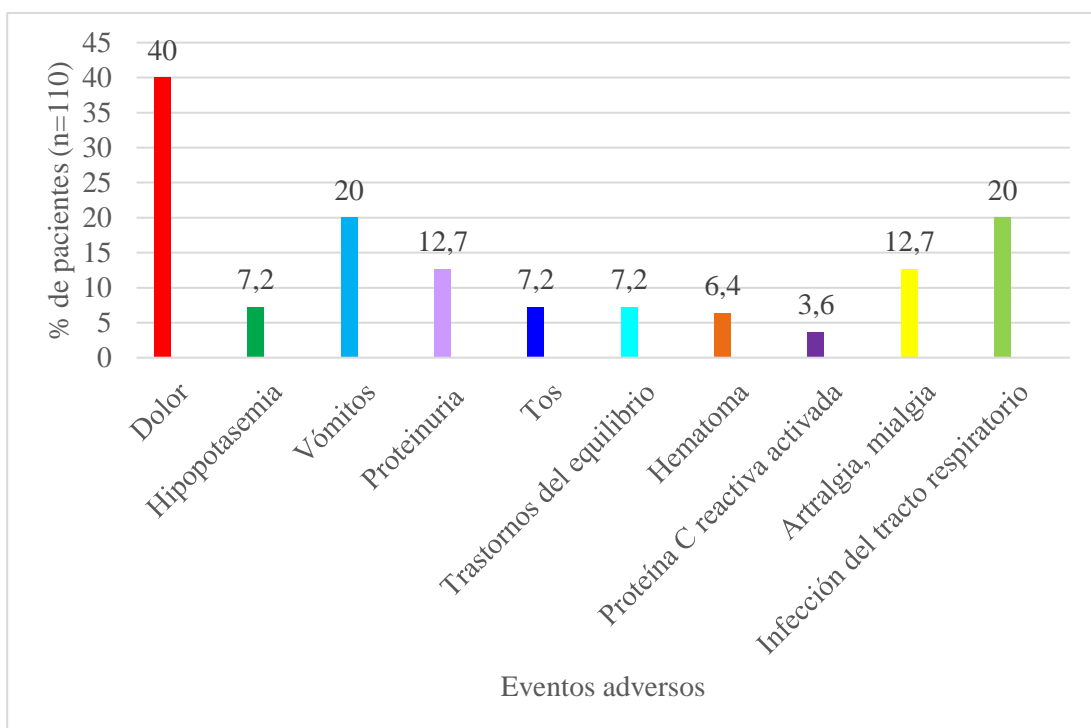


Figura 9. Sumatorio de seguridad.

### **5.3.2 Porfiria hepática aguda – givosiran.**

3 de los 14 artículos incluidos en la revisión estudiaron la eficacia del givosiran, incluyendo un total de 130 pacientes asignados a este tratamiento.  
(10)(13)(22)

#### **5.3.2.1 Eficacia.**

##### **5.3.2.1.1 Reducción de la tasa anualizada de ataques de porfiria.**

La figura 10 refleja los estudios que describen el porcentaje de reducción media de la tasa de ataques de porfiria en los grupos de referencia respecto al placebo.

La figura 11 describe los trabajos referentes a la mediana de la reducción media de la tasa de ataques anualizada de porfiria.

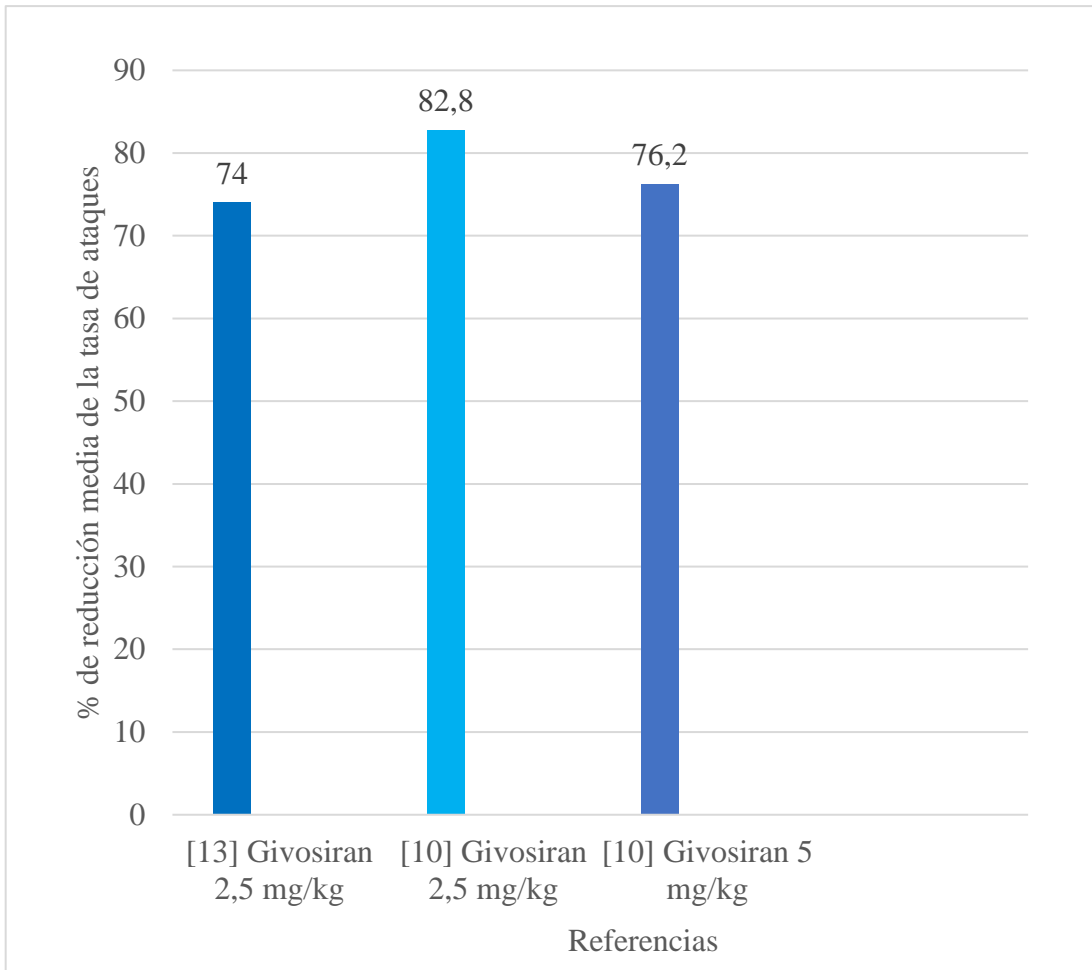


Figura 10. Porcentaje de reducción media de la tasa de ataques de porfiria frente a placebo.

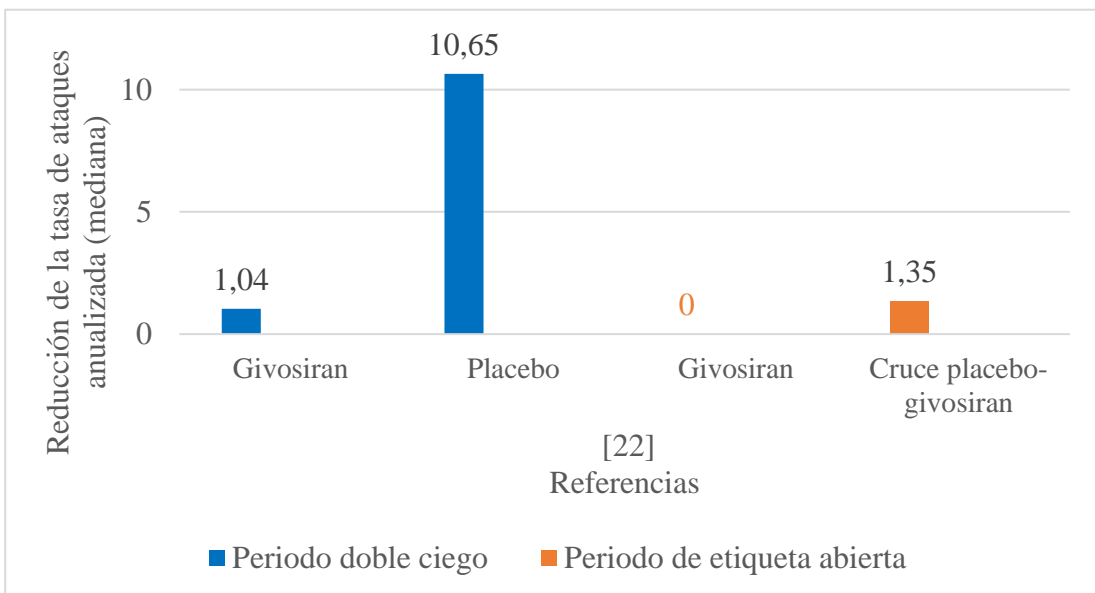


Figura 11. Reducción de la tasa de ataques anualizada de porfiria.

### 5.3.2.1.2 Reducción de la necesidad de uso de hemina.

Los artículos que analizan el porcentaje de reducción media en las dosis de hemina anualizadas frente al placebo se reflejan en la figura 12.

Respecto al número anualizado de días en los que fue necesario el uso de hemina, los datos se representan en la figura 13.

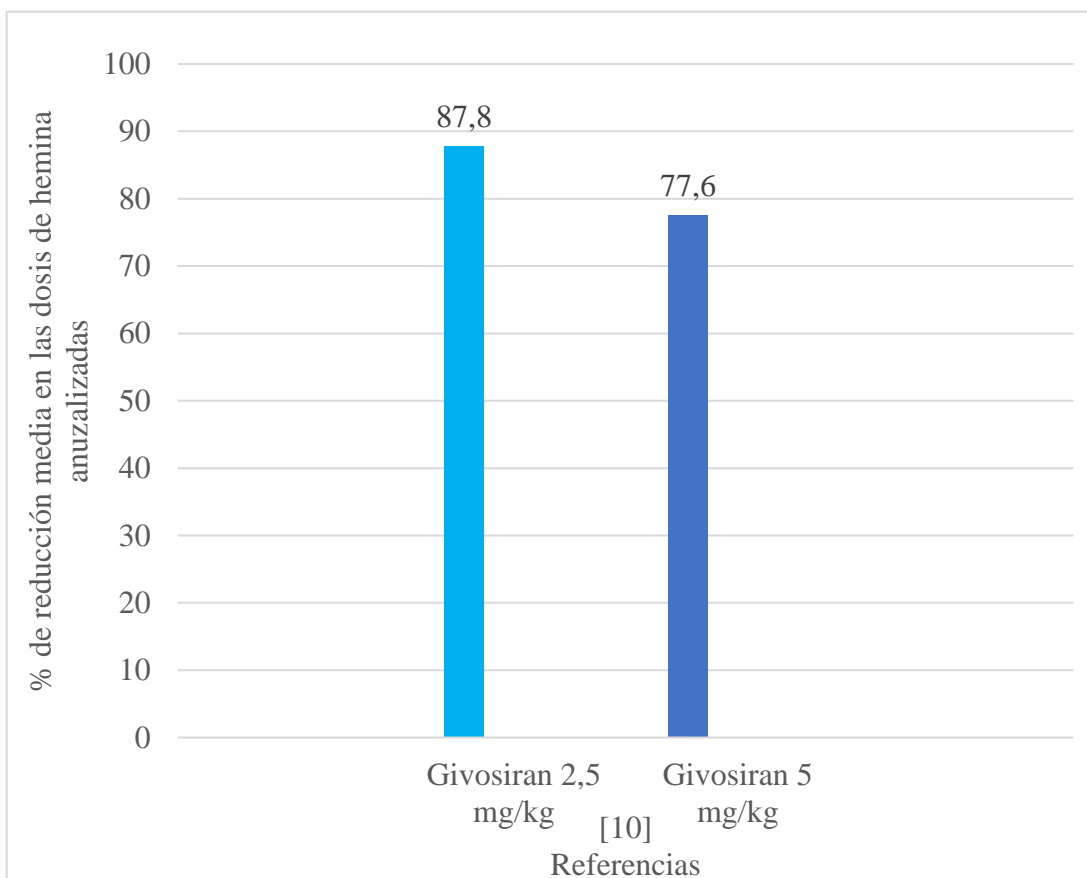


Figura 12. Porcentaje de reducción media en las dosis de hemina anualizadas frente a placebo.

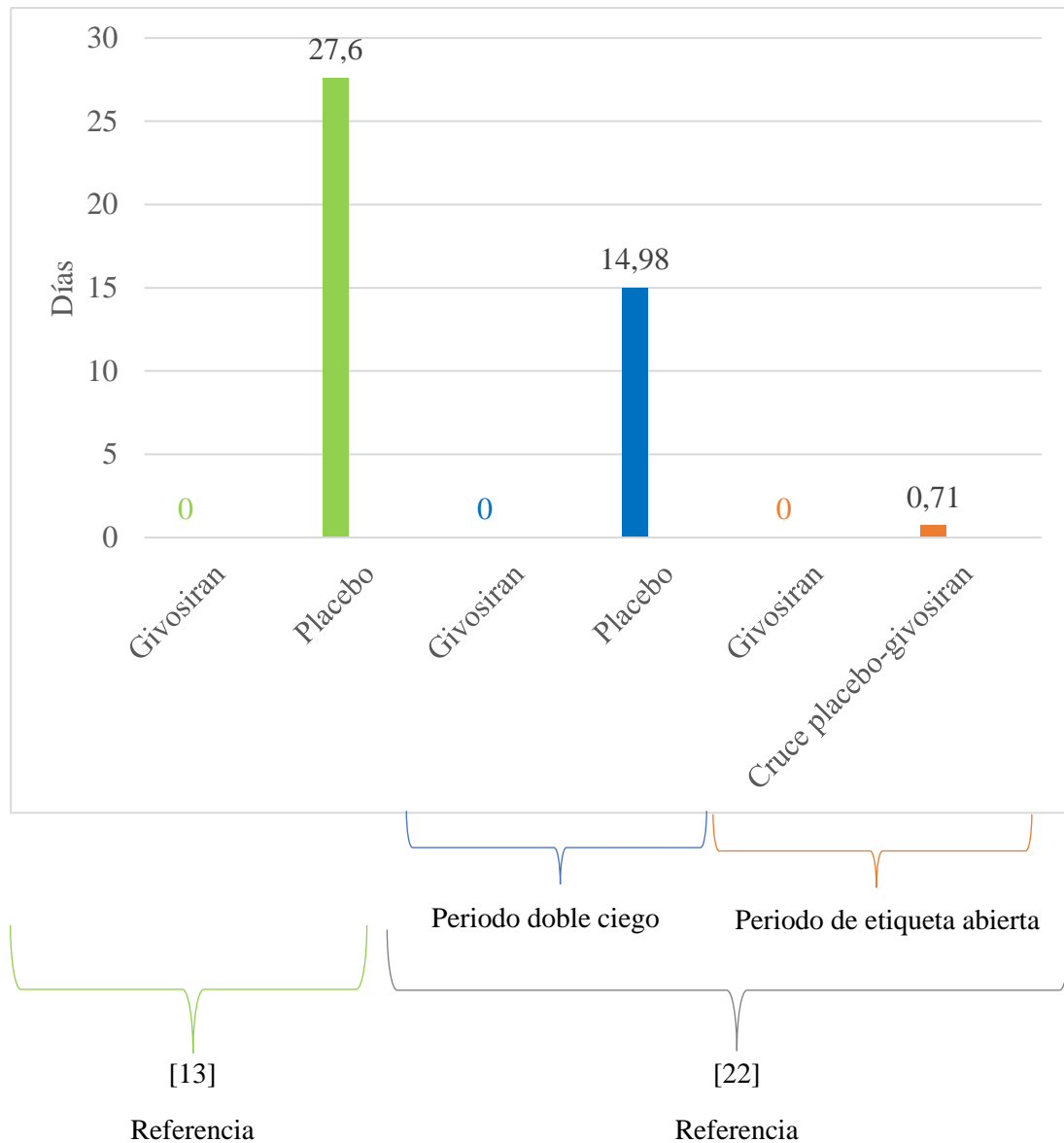


Figura 13. Número anualizado de días de uso de hemina.

### 5.3.2.1.3 Reducción de los niveles de ALA y PGB.

Debido a la imposibilidad de la representación en gráficos por la falta de unidades de expresión comunes entre los diferentes estudios, se muestran en el texto siguiente los resultados obtenidos.

En el estudio (13), los niveles de ALA y PGB urinario fueron significativamente más bajos en el grupo del givosiran que en el de placebo, obteniéndose una mediana de reducción de 86% para los niveles de ALA y 91% para los niveles de PGB.

Asimismo, este trabajo señala que dos inyecciones trimestrales de givosiran obtienen reducciones máximas en el nivel de ARNm de ALAS1 de  $49\pm 3\%$  en la cohorte de 2,5 mg/kg y de  $53\pm 7\%$  en la de 5,0 mg/kg; mientras que con cuatro inyecciones mensuales de givosiran, las reducciones máximas en el nivel de ARNm de ALAS1 desde el inicio fueron del  $67\pm 3\%$  en la cohorte de 2,5 mg/kg y del  $74\pm 6\%$  en la cohorte de 5,0 mg/kg.

Por último, el estudio (22) muestra que, al inicio del estudio, durante el período doble ciego, la expresión media del ARNm de ALAS1 en orina fue similar en los grupos de placebo y givosiran (2,21 y 2,66, respectivamente). En el mes 6, el ARNm de ALAS1 medio se redujo en un 58 % en el grupo de givosiran y aumentó en un 12 % en el grupo de placebo.

#### **5.3.2.2 Eventos adversos y sumatorio de seguridad.**

Los tres estudios incluidos registraron eventos adversos en el grupo de tratamiento con givosiran. Los más frecuentes en cada uno de los estudios se muestran en la figura 14.

La figura 15 muestra el porcentaje de pacientes que padeció cada evento adverso de los mostrados en la figura anterior teniendo en cuenta el total de los pacientes (n=130).

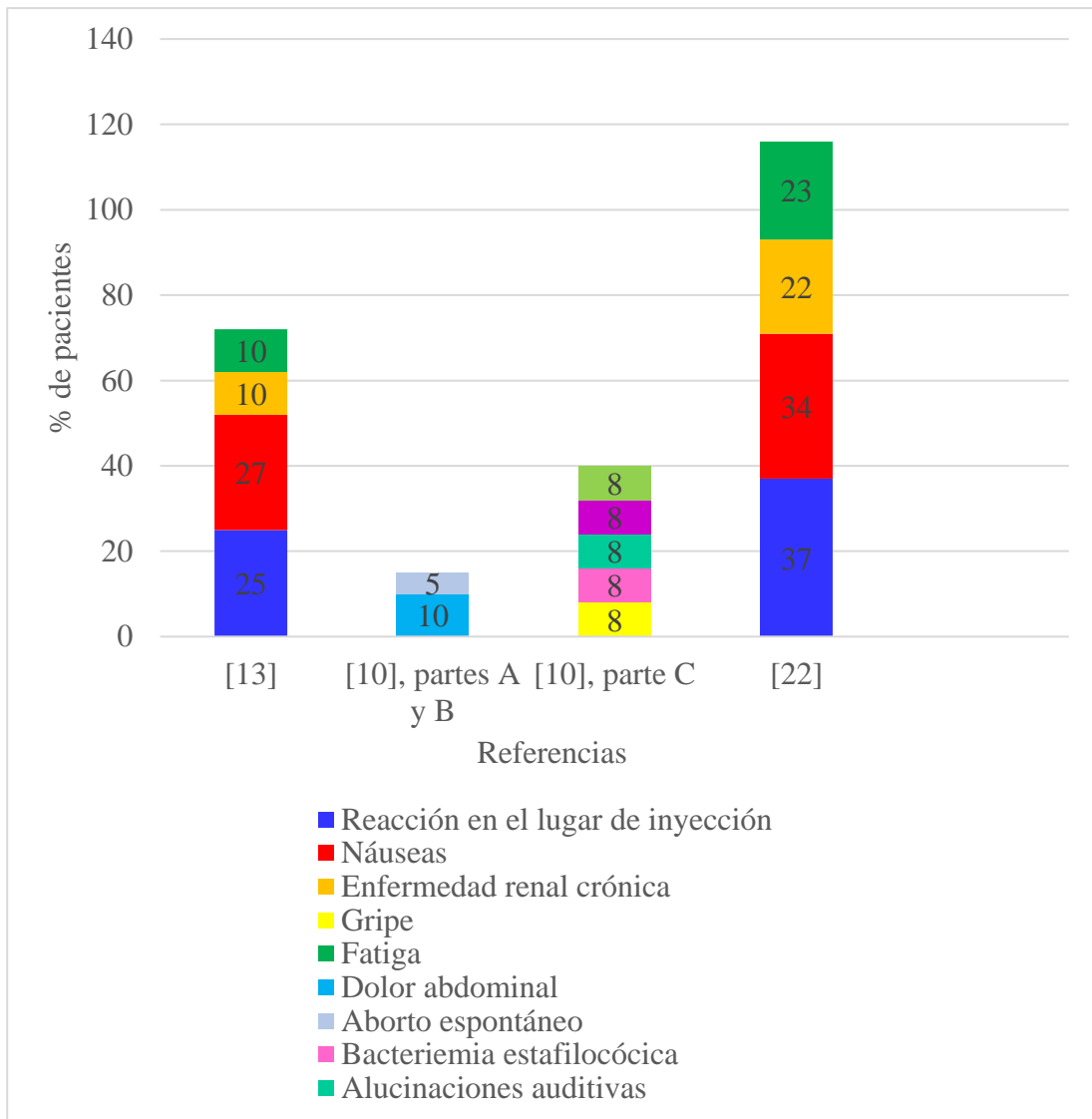


Figura 14. Eventos adversos en pacientes en tratamiento con givosiran



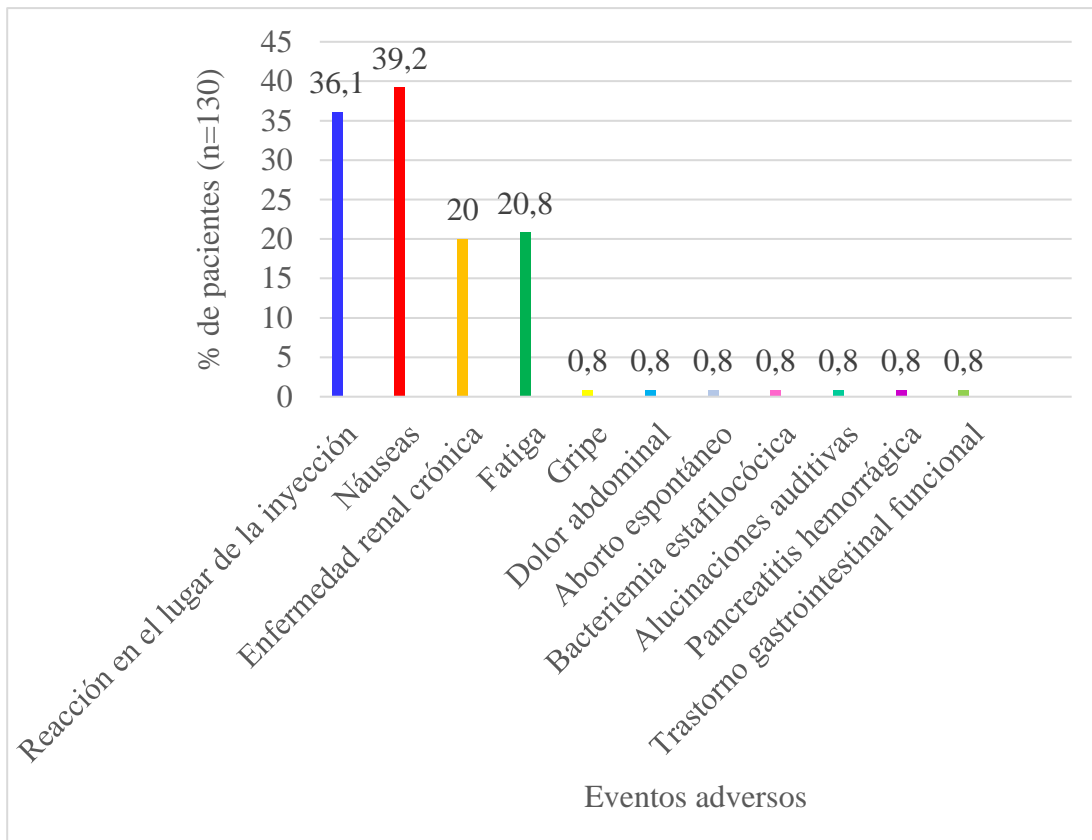


Figura 15. Sumatorio de seguridad.

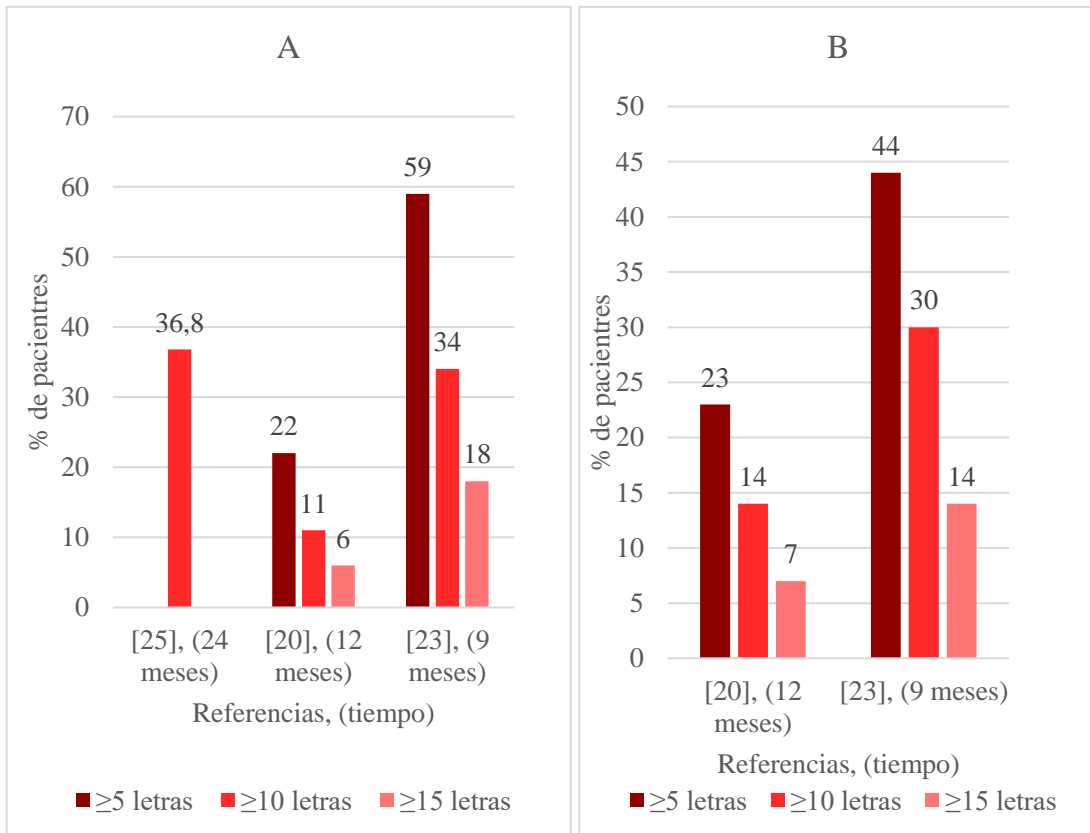
### 5.3.3 DMAE y edema macular diabético – pegaptanib.

Del total de artículos incluidos, 6 estudiaron la eficacia de pegaptanib. El número de pacientes que recibieron este fármaco es 1164. (20)(23)(24)(25)(26)(27)

#### 5.3.3.1 Eficacia.

Debido al carácter novedoso de este fármaco no ha sido posible establecer un tiempo de observación común, por lo que hemos tenido en cuenta los tiempos de observación que los autores describen en cada estudio.

De esta forma, en la figura 16 se recogen los resultados en términos de mejoría en la agudeza visual que ha obtenido cada dosis de pegaptanib administrada. El tiempo, que aparece en la figura entre paréntesis, hace referencia al momento en el que se hizo la valoración de la agudeza visual en cada uno de los estudios.



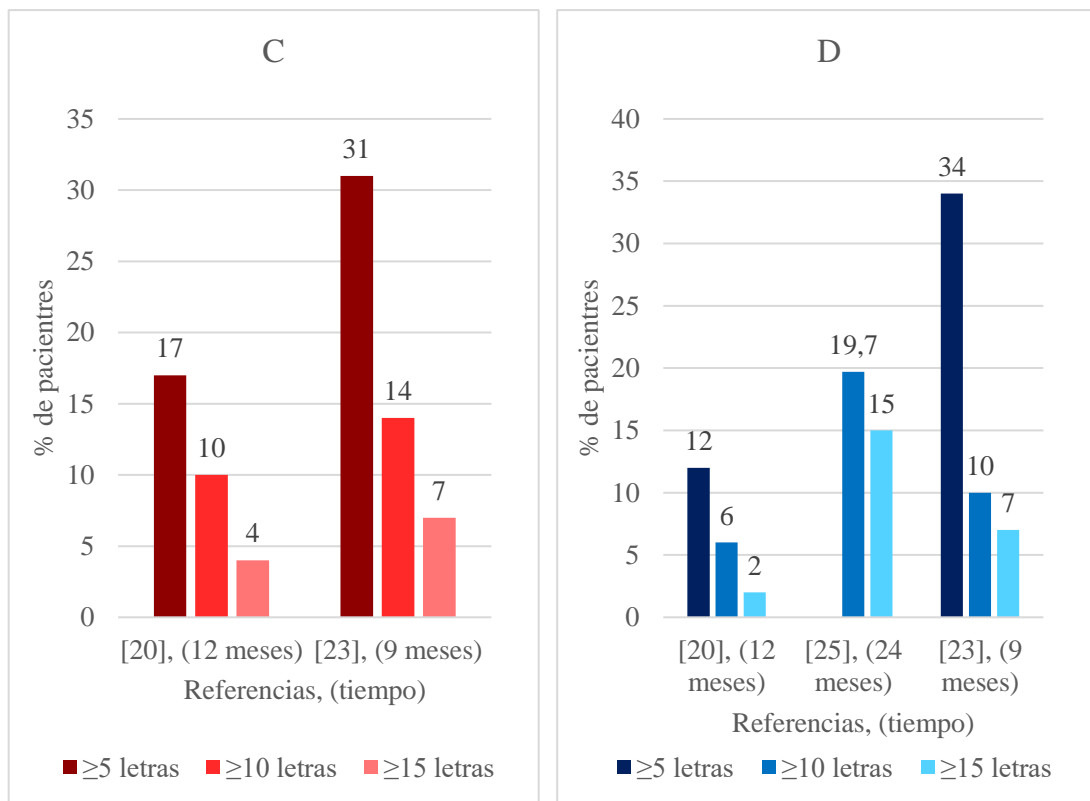


Figura 16. Mejoría de la agudeza visual que se representa teniendo en cuenta cada estudio y el tiempo de valoración de los pacientes en cada uno de ellos, y divididos por dosis. La figura 11A representa la dosis de 0,3 mg de pegaptanib; la figura 11B, 1 mg; la 11C, 3 mg; y la 11D, placebo.

Adicionalmente, un metaanálisis de ECAs obtiene en sus resultados que la diferencia media en el cambio de la agudeza visual desde el inicio entre los grupos combinados de pegaptanib frente al grupo de control fue de 6,72 letras en un año. Los pacientes tratados con pegaptanib perdieron 7 letras menos que los pacientes del grupo de control. (27)

Utilizando los datos comunes de los que disponíamos en el conjunto de los 3 estudios, se ha desarrollado un sumatorio de eficacia en el que aparece representado el porcentaje de pacientes que ganó  $\geq 10$  y  $\geq 15$  letras de agudeza visual tras el periodo de tratamiento con pegaptanib con las distintas dosis utilizadas (véase figura 17).

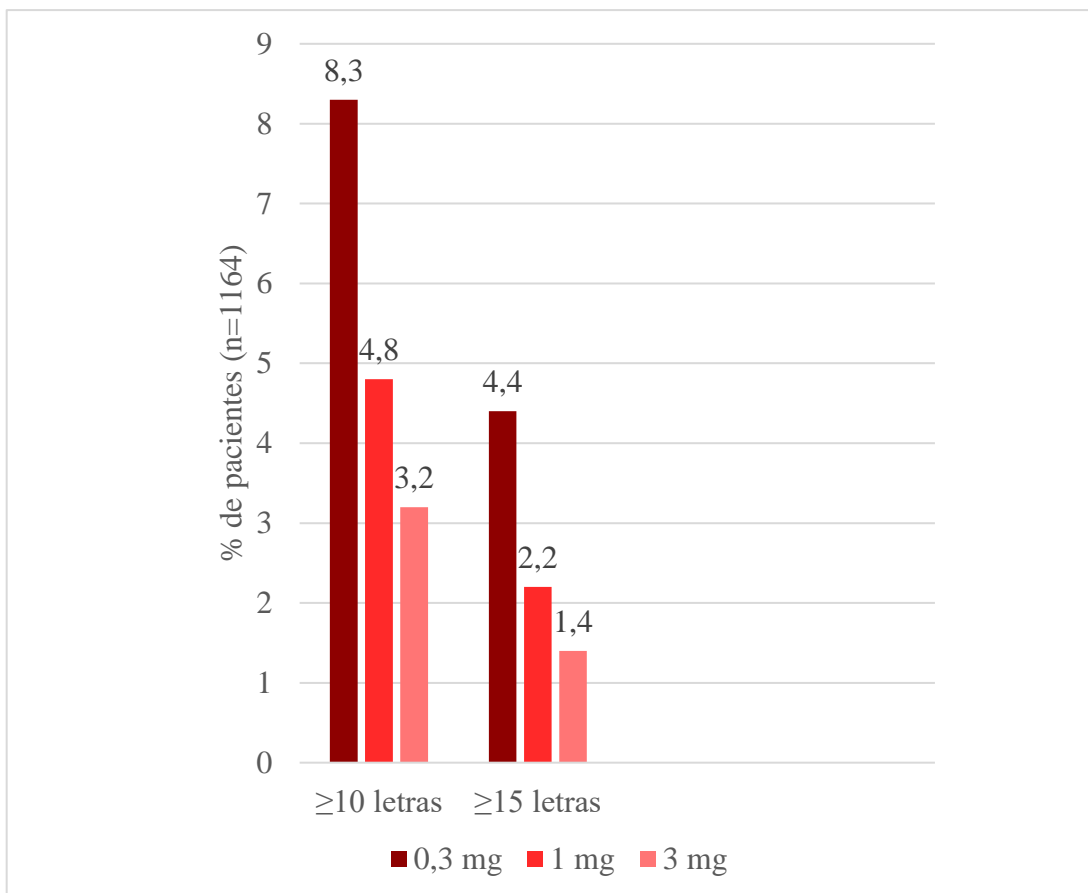


Figura 17. Sumatorio de eficacia de pegaptanib.

### 5.3.3.2 Eventos adversos y sumatorio de seguridad.

3 de los 6 estudios incluidos en la parte de este fármaco informaron eventos adversos. Se representan, por estudios, los más frecuentes (véase figura 18).

De manera global, el total de pacientes (n=1164) se representa en el sumatorio de seguridad (figura 19) mostrando el porcentaje de pacientes que padeció cada evento.

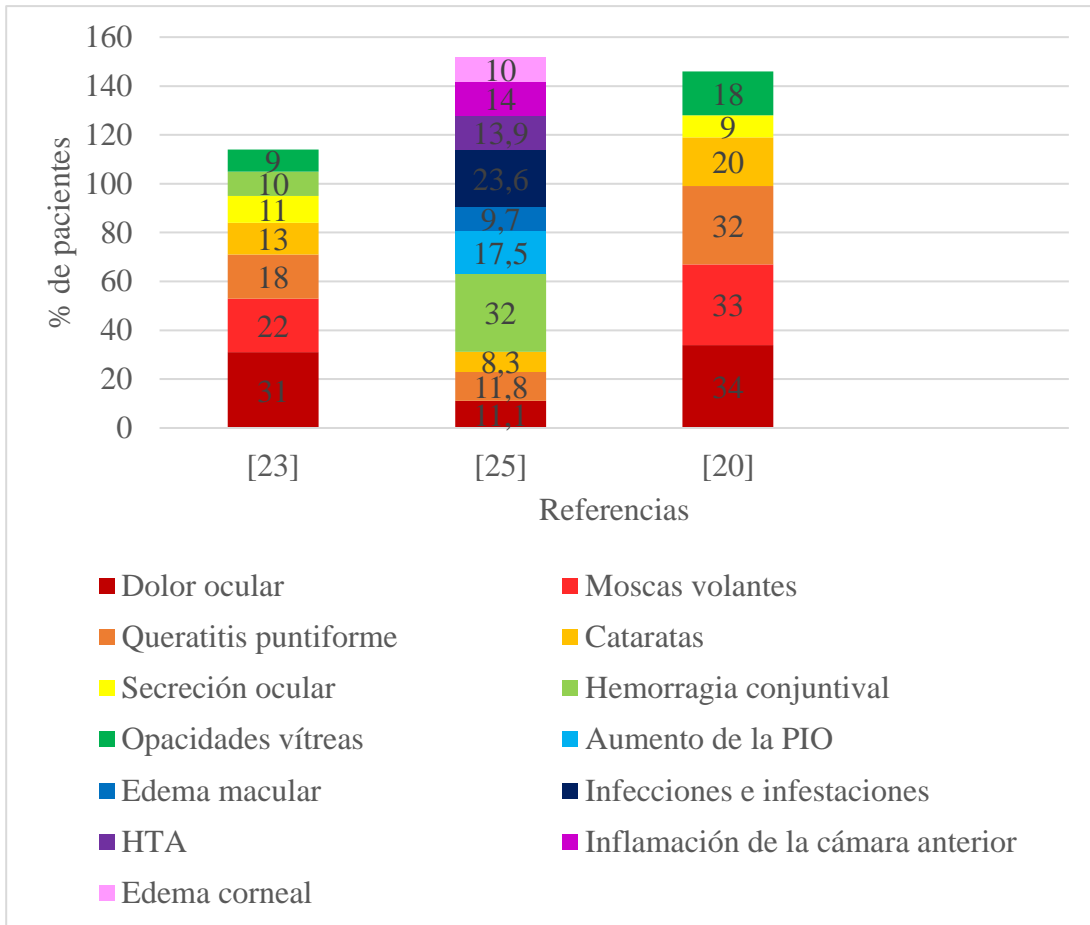


Figura 18. Eventos adversos más frecuentes con pegaptanib.

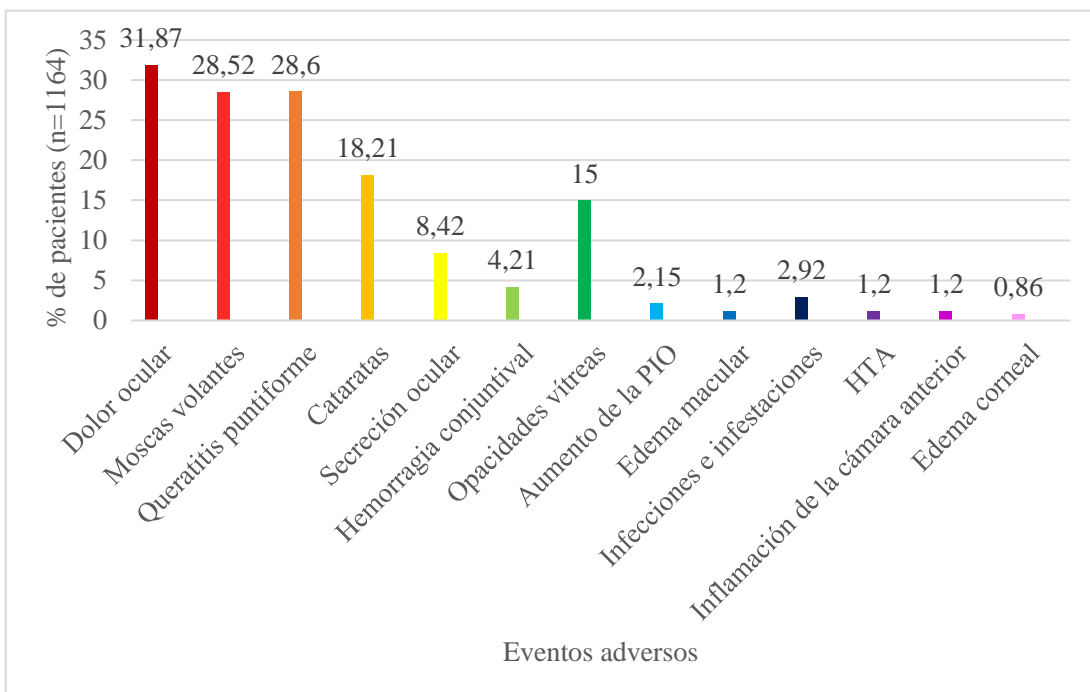


Figura 19. Sumatorio de seguridad.

## 6. DISCUSIÓN.

Como mencionamos previamente, el objetivo de esta RS es evaluar la eficacia y seguridad de tres fármacos basados en la tecnología del ARN de interferencia para el tratamiento de la porfiria hepática aguda, la distrofia muscular de Duchenne, el edema macular diabético y la DMAE.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es un trastorno neuromuscular letal. Hasta recientemente y en ausencia de un tratamiento etiológico, la terapia se basaba en mitigar los síntomas mediante el uso de glucocorticoides. (28)

En nuestro estudio con eteplirsén hemos observado que la producción de distrofina si bien aumentó, se produjo un incremento variable en los distintos pacientes estudiados. En cuanto a la deambulación, igualmente no se observó ningún efecto positivo. Cabe destacar que la edad avanzada se considera un factor predictivo negativo de eficacia en la prueba de la deambulación.

Las limitaciones encontradas se centran en un pequeño tamaño de la población (n=110); en un reducido número de estudios y en la falta de resultados de valoración de la eficacia del fármaco sobre la función pulmonar y cardíaca, ya que el deterioro respiratorio y cardíaco son las principales causas de muerte en pacientes con DMD.

En resumen, aún se necesita mucho tiempo para superar desafíos como la adaptación a mutaciones específicas de DMD y lograr una distribución generalizada. Para ello es importante un buen diálogo entre los pacientes y sus familias y la comunidad científica. (28)

A menudo, el diagnóstico de la porfiria hepática aguda se retrasa debido a que esta enfermedad es rara y sus síntomas y signos neuro-visceral es son similares a los de otras enfermedades más comunes. El cuadro clínico de presentación es inespecífico y, con frecuencia, no es muy sugestivo del diagnóstico. (29)

En nuestro análisis de los ensayos clínicos con givosiran se ha detectado una eficacia clínica significativa y un perfil de seguridad aceptable en comparación con el placebo.

Entre las limitaciones encontradas, cabe destacar, por una parte, que todos los artículos realizaban la intervención en un período de tiempo corto y con un pequeño número de pacientes; y, por otra parte, el pequeño número de artículos encontrados, aunque puede ser justificado por el carácter novedoso del fármaco.

En lo relativo a otros tratamientos actuales destinados a la prevención de los ataques, merecen mención la terapia génica (a través de un vector viral se administra un gen HMBS normal a hepatocitos), el trasplante de hígado en pacientes gravemente afectados; y, aunque muy novedoso pero prometedor, el ARNm de PBGd, que empaquetado en nanopartículas de lípidos biodegradables es captado por los hepatocitos, reduciendo así los niveles de precursores de porfirina. (29)

Los estudios de pegaptanib estaban enfocados para el tratamiento de la DMAE y el edema macular diabético.

La DMAE es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a pacientes de edad avanzada, provocando una grave pérdida de la visión. Sus tratamientos incluyen fotocoagulación láser focal y terapia anti-angiogénica (anti-VEGF).

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa mundial de pérdida de visión adquirida en personas de mediana edad. El tratamiento estándar de esta enfermedad consiste en el láser macular focal, inyecciones de corticoesteroides, vitrectomía o suplementos de luteína. (17)

El tratamiento con pegaptanib mostró mejores resultados en comparación con el placebo, sobre todo en términos de pérdidas graves de visión, sin embargo, de menor magnitud que los encontrados con fármacos control, como ranibizumab, bevacizumab y aflibercept.

En cuanto a la seguridad de este fármaco, los eventos adversos fueron en su mayoría leves y no existieron diferencias entre pacientes diabéticos y no diabéticos. (30)

Debido a la compleja etiología de la DMAE, los protocolos terapéuticos futuros requerirán tratamientos que estén dirigidos a más de un aspecto de la patología de la enfermedad. (15)(16)

Podemos concluir que, si bien la tecnología del RNAi resulta prometedora, es necesario realizar más estudios.

## **7. CONCLUSIONES.**

- 1) Givosiran representa una terapia esperanzadora en el manejo de la porfiria hepática aguda.
- 2) Eteplirsén no ha obtenido resultados concluyentes en cuanto a los criterios de eficacia estudiados.
- 3) Pegaptanib ha demostrado mantener y/o aumentar la agudeza visual en pacientes afectados, sin embargo, no es el tratamiento estándar para la DMAE y EMD ya que su eficacia es superada por otros fármacos anti-VEGF.
- 4) El perfil de seguridad para todos los fármacos ha resultado aceptable.
- 5) Es necesario un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados para confirmar la eficacia y seguridad de estos fármacos.
- 6) Las terapias basadas en el ARNip resultan una línea de tratamiento prometedora.



## 8. BIBLIOGRAFÍA.

1. Zhang MM, Bahal R, Rasmussen TP, Manautou JE, Zhong X. The growth of siRNA-based therapeutics: Updated clinical studies. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2021 Jul;189:114432. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295221000289>
2. Cirak S, Arechavala-Gomez V, Guglieri M, Feng L, Torelli S, Anthony K, et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet* [Internet]. 2011 Aug;378(9791):595–605. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673611607563>
3. Mendell JR, Rodino-Klapac LR, Sahenk Z, Roush K, Bird L, Lowes LP, et al. Eteplirsén for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* [Internet]. 2013 Nov 10;74(5):637–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.23982>
4. Charleston JS, Schnell FJ, Dworzak J, Donoghue C, Lewis S, Chen L, et al. Eteplirsén treatment for Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* [Internet]. 2018 Jun 12;90(24):e2146–54. Available from: <https://www.neurology.org/lookup/doi/10.1212/WNL.0000000000005680>
5. Alfano LN, Charleston JS, Connolly AM, Cripe L, Donoghue C, Dracker R, et al. Long-term treatment with eteplirsén in nonambulatory patients with Duchenne muscular dystrophy. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 Jun;98(26):e15858. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201906280-00005>
6. McDonald CM, Shieh PB, Abdel-Hamid HZ, Connolly AM, Ciafaloni E, Wagner KR, et al. Open-Label Evaluation of Eteplirsén in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy Amenable to Exon 51 Skipping: PROMOVI Trial. *J Neuromuscul Dis* [Internet]. 2021 Nov 2;8(6):989–1001. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JN-D-210643>

7. Salas AC. Distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatría Contin* [Internet]. 2014 Mar;12(2):47–54. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1696281814701684>
8. National Human Genome Research Institute [Internet]. Available from:  
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Western-Blot>
9. National Library of Medicine [Internet]. Available from:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/135267507>
10. Sardh E, Harper P, Balwani M, Stein P, Rees D, Bissell DM, et al. Phase 1 Trial of an RNA Interference Therapy for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Feb 7;380(6):549–58. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1807838>
11. Asociación Española de Porfiria [Internet]. Available from:  
<https://www.porfiria.org/las-porfirias/tipos/>
12. Yolanda Raigal Martín M, Lledó Navarro JL, Raigal Martín JM, Muriel Patino E, Pérez Pérez E, Moreno Prat M. Porfiria aguda intermitente y elevación crónica de las transaminasas. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2008 Apr;31(4):225–8. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0210570508712901>
13. Balwani M, Sardh E, Ventura P, Peiró PA, Rees DC, Stölzel U, et al. Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jun 11;382(24):2289–301. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1913147>
14. National Library of Medicine [Internet]. Available from:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Givosiran>
15. Arepalli S, Kaiser PK. Pipeline therapies for neovascular age related macular degeneration. *Int J Retin Vitr* [Internet]. 2021 Dec 1;7(1):55. Available from:  
<https://journalretinavitreous.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40942-021-00325-5>
16. Hadziahmetovic M, Malek G. Age-Related Macular Degeneration Revisited: From Pathology and Cellular Stress to Potential Therapies. *Front Cell Dev*

- Biol [Internet]. 2021 Jan 25;8. Available from:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.612812/full>
17. YCM G. Overview of Therapies for Diabetic Macular Edema. *Interv Obes Diabetes* [Internet]. 2019 Jun 14;3(1). Available from:  
<https://crimsonpublishers.com/iod/fulltext/IOD.000552.php>
  18. DR. JUAN VERDAGUER T. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. p. 949–55. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-degeneracion-macular-relacionada-edad-S0716864010706209>
  19. J. Andonegui LJJ. Edema macular diabético [Internet]. Available from:  
[https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272008000600004](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000600004)
  20. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 Dec 30;351(27):2805–16. Available from:  
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa042760>
  21. National Library of Medicine [Internet]. Available from:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pegaptanib>
  22. Ventura P, Bonkovsky HL, Gouya L, Aguilera-Peiró P, Montgomery Bissell D, Stein PE, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study. *Liver Int* [Internet]. 2022 Jan 16;42(1):161–72. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.15090>
  23. A Phase II Randomized Double-Masked Trial of Pegaptanib, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer, for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2005 Oct;112(10):1747–57. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642005008134>
  24. Wroblewski JJ. Pegaptanib Sodium for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Arch Ophthalmol* [Internet]. 2009 Apr 1;127(4):374. Available from:  
<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archophthalmol.2>

009.14

25. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, Dombi T, Ice KS. A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Masked, 2-Year Trial of Pegaptanib Sodium for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* [Internet]. 2011 Jun;118(6):1107–18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642011002326>
26. Studnička J, Rencová E, Dusová J, Marák J, Burova M, Rozsival P, et al. [Wet form age-related macular degeneration two years treatment results using anti VEGF drugs]. *Cesk Slov Oftalmol* [Internet]. 2013 Aug;69(3):96–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24437955>
27. Tricco AC, Thomas SM, Lillie E, Veroniki AA, Hamid JS, Pham B, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for age-related macular degeneration: a systematic review and network meta-analysis. *Syst Rev* [Internet]. 2021 Dec 20;10(1):315. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-021-01864-6>
28. Yao S, Chen Z, Yu Y, Zhang N, Jiang H, Zhang G, et al. Current Pharmacological Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 2021 Aug 19;9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.689533/full>
29. Anderson KE. Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management. *Mol Genet Metab* [Internet]. 2019 Nov;128(3):219–27. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1096719218306991>
30. Dombi T, Kwok KK, Sultan MB. A retrospective, pooled data analysis of the safety of pegaptanib sodium in the treatment of age-related macular degeneration in subjects with or without diabetes mellitus. *BMC Ophthalmol*. 2012 Dec;12(1):37.

## 9. ANEXOS.

En el siguiente anexo se recogen en tablas los resultados de cada artículo utilizado para la redacción de esta RS.

Debido a la gran heterogeneidad de los datos en cuanto a la pauta terapéutica, el tiempo de seguimiento y las dosis utilizadas, no ha sido posible la estructuración de dichas tablas siguiendo un patrón común para todas ellas. Como alternativa, hemos decidido representar los datos en un formato simplificado mostrando de forma cualitativa los resultados de los estudios, con el fin de poder agruparlos en un mismo formato. De esta forma, en la tabla se informa de si los resultados han cumplido los criterios de eficacia (resultado positivo), o de si, por el contrario, el criterio no se ha logrado en el estudio (negativo).

Entre el lenguaje utilizado para elaborar este formato encontramos las siguientes abreviaturas: NS = no significativo, NA = no aplicable, NR = no realizado, NM = no mostrado.

En cuanto a la ubicación de las tablas, en las páginas i-ii podemos observar los resultados de los estudios de eteplirsén; en la página iii, los resultados de los estudios de givosiran; y en las páginas iv-v, los resultados de los estudios de pegaptanib.

Como forma de evaluar la calidad metodológica de cada artículo hemos empleado la escala Jadad, que utiliza los siguientes criterios:

- El estudio fue aleatorizado.
- Se explicó el método de aleatorización.
- El estudio fue doble ciego.
- Se explicaron las condiciones del enmascaramiento y si estas fueron adecuadas.
- Se describieron las pérdidas de población.

Se asignará un punto a cada criterio que resulte cumplido, y cero puntos si no se cumple. Como excepción, la ausencia de cumplimiento del segundo y cuarto criterio conllevaría la pérdida de un punto.

Al sumarse los puntos se obtiene una puntuación del 0 al 5. Si la puntuación es mayor que 3 se considera que el estudio tiene una calidad adecuada, mientras que, si la puntuación es inferior a 2, la calidad es baja.

AUTOR (AÑO) [Ref]	Tipo de estudio	Nº de pacientes	EDAD (media)	Grupo de estudio (tipo de tratamiento) (I)	Grupo control (C)	Eficacia (Producción de nueva proteína distrofina) WESTERN BLOT		Eficacia (mejores resultados en la prueba 6MWT)		Eventos adversos (% de pacientes)		Evaluación de la calidad (escala JADAD)
						I	C	I	C	I	C	
Sebahattin Cirak et al. (2011) [2]	Ensayo clínico	19	8,7	Eteplirsén 30 mg/kg, eteplirsén 50 mg/kg	No hay grupo control	Positivo: P7 (p=0,0021) P15 (p<0,0001) P18 (p<0,0001)	NA	NA	NS	100%	NA	<2
Jerry R Mendell et al. (2013) [3]	Ensayo clínico	12	8,9	Eteplirsén 30 mg/kg, eteplirsén 50mg/kg	Placebo	NR	NR	Semana 24: positivo dosis 30 mg/kg (NS); negativo dosis 50mg/kg (NS)	Semana 24: negativo (NS)  Semana 48: negativo (NS)	100%	NA	<2

								mg/kg (NS), positivo dosis 50mg/kg ( $p \leq 0,016$ ).				
Jerry R Mendell et al. (2018) [4]	Ensayo clínico	12	8,9	Eteplirsén 30 mg/kg, eteplirsén 50mg/kg	Sin tratamiento	Positivo ( $p < 0,001$ )	NA	NR	NR	100%	NA	>3
Jerry R Mendell et al. (2019) [5]	Ensayo clínico	12	8,9	Eteplirsén 30 mg/kg, eteplirsén 50 mg/kg	Sin tratamiento	Positivo ( $p < 0,01$ )	NA	NR	NR	100%	NA	>3
Craig M McDonald et al (2021) [6]	Ensayo clínico	109	9,1	Eteplirsén 30 mg/kg	Sin tratamiento	Positivo ( $p < 0,001$ )	NA	Semana 96, negativo (NE)	Semana 96, negativo (NE)	98,7%	NA	<2



AUTOR (AÑO) [Ref]	Tipo de estudio	Nº de pacientes	EDAD (media)	Grupo de estudio (tipo de tratamiento) (I)	Grupo control (C)	Eficacia (disminución de la tasa de ataques anualizada de porfiria)		Eficacia (reducción en la necesidad de uso de hemina)		Eficacia (reducción de los niveles de ALA y PBG)		Eventos adversos		Evaluación de la calidad (escala JADAD)
						I	C	I	C	I	C	I	C	
Eliane Sardh et al. (2019) [10]	Ensayo clínico	45	41,6	Givosiran 2,5 mg/kg, givosiran 5 mg/kg	Placebo	Intervención frente a placebo		Intervención frente a placebo		Positivo (NS)	NA	80%	90%	>3
						Positivo dosis 2,5 mg/kg IC 95% = (44.5 a 94.7)	Positivo dosis 5 mg/kg IC 95% = (28.4 a 92.1)	Positivo dosis 2,5 mg/kg IC 95% = (44.8 a 97.3)	Positivo dosis 5 mg/kg IC 95% = (11.0 to 94.4)					
M. Balwani et al. (2020) [13]	Ensayo clínico	94	38,8	Givosiran 2,5 mg/kg.	Placebo	Positivo (p<0,001)	NA	Positivo (p<0,001)	NA	Positivo (p<0,001)	NA	91%	100%	>3
Paolo Ventura et al. (2021) [22]	Ensayo clínico	94	38,5	Givosiran 2,5 mg/kg, givosiran 1,25 mg/kg	Placebo	Positivo (NM)		Positivo (NM)		Positivo (NM)		98%	94%	>3

AUTOR (AÑO) [Ref]	Tipo de estudio	N° de pacientes	EDAD (media)	Grupo de estudio (tipo de tratamiento) (I)	Grupo control (C)	Eficacia (mejoría de la agudeza visual)				Eventos adversos (% de pacientes)		Evaluación de la calidad (escala JADAD)
						I		C		I	C	
						≥ 10 letras	≥ 15 letras	≥ 10 letras	≥ 15 letras			
Macugen Diabetic Retinopathy Study Group (2005) [23]	Ensayo clínico	172 pacientes	62,5	Pegaptanib 0,3 mg, pegaptanib 1 mg, pegaptanib 3 mg	Inyecciones simuladas	Positivo (p=0,003, 0,3 mg frente a simulado)	Positivo (p= 0,12, 0,3 mg frente a simulado)	Positivo (NS)	Positivo (NS)	94,5 %	85%	>3
John J Wroblewski et al. (2009) [24]	Ensayo clínico	98 pacientes	62,6	Pegaptanib 0,3 mg, pegaptanib 1 mg.	Inyecciones simuladas	NA	Positivo (NS)	NA	Positivo (NS)	NA	NA	>3
Marla B Sultan et al. (2011) [25]	Ensayo clínico	288 pacientes	62,4	Pegaptanib 0,3 mg	Inyecciones simuladas	Positivo (p=0,0047)	Positivo (NS)	Positivo (NS)	Positivo (NS)	82,6 %	91,5 %	>3
J Studničk	Ensayo clínico	119 ojos	73,5	Pegaptanib 0,3 mg	No hay grupo control	NA	NA	NA	NA	NA	NA	<2

a et al (2013) [26]												
Evangelos S Gragoudas et al. (2004) [20]	Ensayo clínico	1186 pacientes	50 a ≥85	Pegaptanib 0,3 mg, pegaptanib 1 mg, pegaptanib 3 mg	Inyecciones simuladas	Positivo (p<0,001)	Positivo (p<0,001)	Positivo (NS)	Positivo (NS)	NM	NM	>3
Chu Luan Nguyen et al. (2018) [27]	Metaanálisis	8320 pacientes	NM	Pegaptanib	Control	NA	NA	NA	NA	NM	NM	<2

