
**GUIA DE PRACTICA CLINICA
PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL**

UNA GUÍA DE LA SOCIEDAD PERUANA DE NEUROLOGÍA

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

2021

Grupo elaborador

Líder

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

Expertos temáticos

- Duran Padrós, Alfredo Alfonso Juan. Neurólogo. Sociedad Peruana de Neurología. Capítulo de Enfermedades Neuromusculares. Clínica Ricardo Palma.
- Flores Bravo, Julio César. Neurólogo. Instituto Nacional de Salud del Niño Breña
- Medina Alva, María del Pilar. Neuropediatra. Instituto Materno Perinatal, Maternidad de Lima.
- Tori Murgueytio, Alfredo Antonio. Neuropediatra. EsSalud, Hospital Almenara
- Méndez Dávalos, Carlos Fernando. Neuropediatra. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.
- Espíritu Rojas, Elizabeth. Neuropediatra. Hospital Edgardo Rebagliati Martins.
- Guillén Pinto, Daniel. Neuropediatra. Hospital Nacional Cayetano Heredia, Academia Nacional de Medicina
- Celis García, Luis. Genetista. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.
- Chávez Pasco, Vilma Giuliana. Genetista. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja
- Abarca Barriga, Hugo Hernán. Genetista. Instituto Nacional de Salud del Niño, Breña. Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma.

- Granados Guibovich, Katia Anahí. Médico. Unidad Funcional de Gestión de la Calidad, MINSA.
- Graña Espinoza, Jessica Milagro. Enfermera. Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas. MINSA.

Equipo metodológico

- Alva Díaz, Carlos. Neurólogo y Epidemiólogo Clínico. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.
- Rodríguez Calienes, Aaron. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.
- Malaga Julca, Marco Moises. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.
- Huerta Rosario, Andreyly Cristina. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.
- Pacheco Barrios, Niels. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.
- Osoreo Mariela. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria.

Representantes de pacientes

- Quispe Alcántara, Juan Carlos (presidente) FAMILIAS AME PERÚ
- Burgos Esteves, Ruth Anyhelina. FAMILIAS AME PERÚ.
- Molina Hernández, Jhon Alexander. FAMILIAS AME PERÚ.
- Huamán Carnica, Rosario Milagros. FAMILIAS AME PERÚ.
- García Silva, Katheryne Joanna. FAMILIAS AME PERÚ.

Revisores externos

Revisor Metodológico

Dra. Isabel Pinedo Torres. Médico especialista en Endocrinología del Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Máster en Epidemiología Clínica. Docente investigador de la Universidad Científica del Sur.

Dr. Wilfor Aguirre Quispe. Master en Epidemiología Clínica. Past-Médico evaluador y supervisor de ensayos clínicos de la Oficina General de Investigación y Transferencia Tecnológica (OGITT) del Instituto Nacional de Salud (INS) del MINSA-Perú

Revisores Externos

Bobadilla Quesada, Edna. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.

Nascimento Osorio, Andrés. Neurólogo infantil. Médico del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España.

Financiamiento

Esta guía ha sido financiada por la Sociedad Peruana de Neurología.

Citación

Este documento debe ser citado como: "Sociedad Peruana de Neurología. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal: Guía en Versión Extensa. Lima: SPN; 2021".

Agradecimientos

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

Datos de contacto:

Correo electrónico: carolme2@hotmail.com

Teléfono: (+511) 999887130

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica	5
II.	Flujograma de diagnóstico	8
III.	Generalidades	9
	a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía	9
	b. Siglas y acrónimos	10
	c. Objetivo y población de la GPC	11
	d. Usuarios y ámbito de la GPC	11
IV.	Métodos	11
	a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local	11
	b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor	13
	c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces	13
	d. Búsqueda de GPC para adoptar/adaptar	15
	e. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta PICO	15
	f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la calidad de la evidencia	18
	g. Formulación de las recomendaciones, puntos de buenas prácticas clínicas y consideraciones de implementación	19
	h. Validación de la Guía de Práctica Clínica	20
	Resultados de validación	21
V.	Desarrollo de las preguntas y recomendaciones	22
	a. Tamizaje	22
	i. Pregunta 1	22
	b. Diagnóstico de sospecha	29
	ii. Preguntas 2, 3 y 4	29
	c. Tratamiento específico	40
	iii. Pregunta 5	41
	iv. Pregunta 6	49
	v. Pregunta 7	61
VI.	Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica	65
VII.	Plan de evaluación y monitoreo de la Guía de Práctica Clínica	65
VIII.	Referencias Bibliográficas	67

**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL**

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Enunciado	Tipo*	Fuerza y dirección ***	Calidad de la evidencia ***
TAMIZAJE: Caso sospechoso de paciente con AME			
<ul style="list-style-type: none"> • AME tipo I: Neonato(a) o lactante con hipotonía, debilidad y arreflexia. El inicio de síntomas ocurre antes de los 6 meses. • AME tipo II: Niño(a) con cuadriparesia a predominio proximal y de miembros inferiores e hipo/arreflexia osteotendinosa. El inicio de síntomas ocurre entre los 6 y 18 meses. • AME tipo III: Niño(a) o adolescente con cuadriparesia a predominio proximal y de miembros inferiores e hipo/arreflexia osteotendinosa. El inicio de los síntomas ocurre después de los 18 meses. 		BPC*	
Pregunta 1: En pacientes con sospecha clínica de AME, ¿la realización de la EMG y conducción nerviosa es útil para establecer el diagnóstico presuntivo?			
En pacientes con sospecha clínica de AME se recomienda realizar estudios de EMG y conducción nerviosa	R	Fuerte a favor	Certeza: Muy baja (⊕○○○)
En aquellos pacientes con alta sospecha clínica de AME y en quienes existen inconvenientes para realizar la EMG y conducción nerviosa o sus resultados no son concluyentes realizar las pruebas genética.		BPC	
<p>Los parámetros para realizar la EMG y conducción nerviosa son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selección de nervios: un nervio sensitivo y uno motor de una extremidad superior e inferior. Se sugiere seleccionar al nervio sural, peroneo común y mediano. • Selección de los músculos: uno distal y uno proximal en una extremidad superior e inferior. De acuerdo con el caso se podría explorar un músculo paravertebral. 		BPC	

<p>Los hallazgos compatibles con el diagnóstico de AME son los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En la conducción nerviosa: estudios de conducción sensitiva normales. Estudios de conducción motora alterados con potenciales de acción muscular compuesto de amplitud disminuida. • En la EMG: patrón neurogénico, reclutamiento disminuido, fibrilaciones, ondas positivas, fasciculaciones y descargas repetitivas complejas. 	BPC		
Diagnóstico			
Pregunta 2: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME, ¿la prueba de PCR es útil para establecer el diagnóstico definitivo?			
En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME se recomienda realizar la prueba PCR.	R	Fuerte a favor	Certeza: Baja (⊕⊕○○)
Cuando el resultado de PCR sea negativo, pero persista la sospecha clínica de AME realizar pruebas de secuenciación del gen SMN1 en busca de mutaciones puntuales.	BPC		
Pregunta 3: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME, ¿la prueba MLPA es útil para establecer el diagnóstico definitivo?			
En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME se recomienda realizar MLPA para establecer el diagnóstico de AME.	R	Fuerte a favor	Certeza: Muy baja (⊕○○○)
En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME se podría utilizar tanto PCR como MLPA para establecer el diagnóstico de AME.	BPC		
En caso de tener disponibilidad de ambas pruebas, PCR y MLPA, se podría optar por MLPA.	BPC		
La solicitud de la prueba MLPA debe incluir el estudio del gen SMN1 y SMN2.	BPC		
Ante la sospecha clínica de AME y resultado negativo de MLPA o en heterocigosis se debe realizar pruebas de secuenciación del gen SMN1.	BPC		
Pregunta 4: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME, ¿la secuenciación genética es útil para establecer el diagnóstico definitivo?			

*R: Recomendación

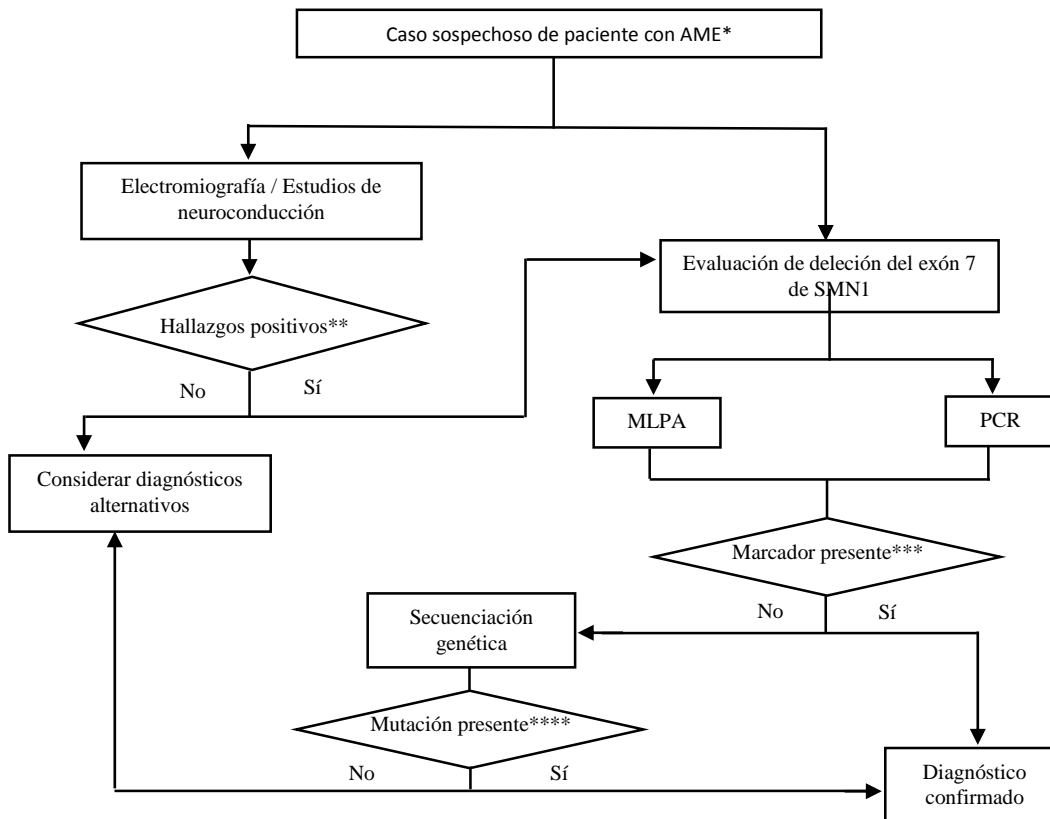
**BPC: punto de buena práctica clínica

En pacientes con resultados negativos de PCR o MLPA en quienes persista la sospecha clínica y/o electromiográfica de AME solicitar pruebas de secuenciación del gen SMN1 en busca de mutaciones puntuales.	R	Fuerte a favor	Certeza: Baja (⊕⊕○○)
Ante resultados negativos de PCR y/o MLPA realizar estudios de secuenciación de varios genes (paneles que incluyan los diagnósticos diferenciales de AME no 5q) o exoma (clínico o total).	BPC		
Consideración de implementación para el diagnóstico de pacientes con sospecha de AME			
Las autoridades sanitarias deberían implementar la realización de pruebas moleculares (PCR, MLPA y secuenciamiento) en centros de referencia nacional y determinar el flujo de envío de muestras que permitan una adecuado diagnóstico de pacientes con AME.	Consideración de implementación		
Tratamiento			
Enfoque general para la terapia génica en pacientes con AME			
Realizar la elección del paciente por un comité de expertos.	BPC		
Seleccionar al paciente en etapas tempranas o presintomáticas de la enfermedad.	BPC		
Iniciar la administración del medicamento tan pronto como se selecciona al paciente.	BPC		
Valorar la continuidad del tratamiento, cuando las indicaciones del medicamento la sugieran, en función de la respuesta clínica de cada paciente (aplica a los oligonucleótidos antisentido).	BPC		
Informar a los familiares de forma completa y oportuna sobre los beneficios y riesgos del tratamiento.	BPC		
Pregunta 5: En pacientes con AME, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con nusinersen?			
En pacientes con AME tipo I se sugiere el uso de nusinersen.	R	Condiciona a favor	Certeza: Muy baja (⊕○○○)
En pacientes con AME tipo II se sugiere el uso de nusinersen.	R	Condiciona a favor	Certeza: Muy baja (⊕○○○)

Pregunta 6: En pacientes con AME, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con risdiplam?			
Para pacientes con AME tipo I se sugiere el uso de risdiplam.	R	Condiciona a favor	Certeza: Muy baja (⊕○○○)
Para pacientes con AME tipo II y III se sugiere el uso de risdiplam.	R	Condiciona a favor	Certeza: Muy baja (⊕○○○)
Pregunta 7: En pacientes con AME, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con zolgensma?			
Para pacientes con AME tipo 1 presintomáticos, con la evidencia actual, una recomendación a favor o en contra del uso de zolgensma requiere una decisión a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada.	R	Condiciona a favor	Certeza: Muy baja (⊕○○○)

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

II. Flujograma de diagnóstico



MLPA: Amplificación Multiplex con probandos dependientes de ligando; PCR: Cadena de reacción de la polimerasa que incluye polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) o cuantitativa (qPCR).

* AME tipo I: Neonato(a) o lactante con hipotonía, debilidad y arreflexia. El inicio de síntomas ocurre antes de los 6 meses. AME tipo II: Niño(a) con cuadriparesia a predominio proximal y de miembros inferiores e hipo/arreflexia osteotendinosa. El inicio de síntomas ocurre entre los 6 y 18 meses. AME tipo III: Niño(a) o adolescente con cuadriparesia a predominio proximal y de miembros inferiores e hipo/arreflexia osteotendinosa. El inicio de los síntomas ocurre después de los 18 meses.

** En la velocidad de conducción: estudios de conducción sensitiva normales, estudios de conducción motora alterados con potenciales de acción muscular compuesto de amplitud disminuida. En la electromiografía: Patrón neurogénico, reclutamiento disminuido, fibrilaciones, ondas positivas, fasciculaciones y descargas repetitivas complejas.

***Delección del exón 7 del gen SMN1.

****Se detecta la mutación puntual en el gen SMN1.

III. Generalidades

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

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular autosómica recesiva que produce la degeneración progresiva de motoneuronas alfa de la médula espinal y resulta en atrofia muscular y debilidad progresiva ¹. Se produce por la delección del exón 7 en homocigosis o, menos comúnmente, por mutaciones puntuales en el gen de supervivencia de la neurona motora (SMN) tipo 1, llevando a una deficiencia de la proteína SMN. Se ha clasificado en 4 formas clínicas en base a la edad de inicio de síntomas y el máximo nivel motor alcanzado, las cuales difieren en severidad. La AME tipo 1 representa el 50-60% de los casos incidentes de AME y es la forma más grave, usualmente produciendo el deceso antes de los 2 años de vida por falla respiratoria ². El tipo 2 (AME-2) inicia entre los 6 a 18 meses de edad y no permite alcanzar la capacidad de marcha independiente, pero es compatible con supervivencia hasta la adultez. El tipo 3 (AME-3) inicia entre los 18 meses y la primera o segunda década de la vida y se caracteriza

por debilidad progresiva proximal. Finalmente, el tipo 4 es semejante al tipo 3 pero se presenta en la adultez ¹.

La incidencia va de 4 a 10 por 100,000 nacidos vivos y la frecuencia de portadores entre 1/90 a 1/47 ³⁻⁵. En Europa la incidencia es de 1 en 5,000-10,000 nacidos vivos y la frecuencia de portadores es de 1/50. Por otro lado, la frecuencia es menor en otros países, especialmente en el África subsahariana ⁶⁻⁸.

En el Perú, la Ley N° 29698 reconoce y declara de interés nacional y preferente atención el tratamiento de personas que padecen enfermedades raras o huérfanas ⁹. Siendo la AME una enfermedad neurológica severa y discapacitante que afecta a la niñez, incluida en el listado de enfermedades raras y huérfanas, la Sociedad Peruana de Neurología (SPN) priorizó establecer lineamientos basados en evidencia para gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales para el diagnóstico y tratamiento de la presente condición.

b. Siglas y acrónimos

- **Bases de datos y buscadores:**
 - **CENTRAL:** *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*
 - **PUBMED:** *Public Library of Medicine*
- **Términos estadísticos**
 - **ABC:** Área Bajo la Curva
 - **DE:** Desviación estándar
 - **Esp:** Especificidad
 - **HR:** Hazard ratio
 - **IC 95%:** Intervalo de confianza al 95%
 - **LR:** *Likelihood ratio*
 - **OR:** *Odds Ratio*
 - **ORD:** *Odds Ratio* Diagnóstico
 - **RR:** Riesgo relativo
 - **RV:** Razón de Verosimilitud
 - **Sens:** Sensibilidad
 - **VPP:** Valor predictivo positivo
 - **VPN:** Valor predictivo negativo
- **Tipos de estudios:**
 - **ECA:** Ensayo clínico aleatorizado
 - **RS:** Revisión sistemática
 - **MA:** Metaanálisis
 - **EO:** Estudio Observacional
- **Términos clínicos:**
 - **AME:** Atrofia Muscular Espinal
 - **SMN:** Supervivencia de la neurona motora
 - **EA:** Evento Adverso
- **Instituciones:**
 - **MINSA:** Ministerio de Salud del Perú
 - **NICE:** *The National Institute for Health and Care Excellence* de Reino Unido
 - **WHO:** *World Health Organization*

-
- **Otros:**
 - **AGREE:** *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*
 - **AMSTAR:** *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews*
 - **EsSalud:** Seguro Social de salud del Perú
 - **GEG:** Grupo Elaborador de la GPC
 - **GEG-Local:** Grupo Elaborador de la GPC local
 - **GPC:** Guía de Práctica Clínica
 - **GRADE:** *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*
 - **PICO:** *Population, Intervention, Comparator, Outcome*
 - **ETD:** *Evidence to decision*

c. **Objetivo y población de la Guía de Práctica Clínica**

- **Objetivos de la Guía de Práctica Clínica:**
 - Contribuir a la identificación temprana de pacientes con sospecha de AME
 - Brindar recomendaciones para el diagnóstico definitivo de AME
 - Brindar recomendaciones sobre tratamientos efectivos para AME
- **Población a la cual se aplicará la Guía de Práctica Clínica:**
 - Pacientes con sospecha o diagnóstico de AME

d. **Usuarios y ámbito de la Guía de Práctica Clínica**

- **Usuarios de la Guía de Práctica Clínica:**
 - La Guía de Práctica Clínica (GPC) está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente con AME.
 - Las recomendaciones serán aplicadas por médicos generales, neurólogos, pediatras, neurólogos pediatras, internistas, médicos de medicina física y rehabilitación, médicos residentes de las diversas especialidades, médicos gestores, enfermeros, tecnólogos médicos, nutricionistas y personal técnico, en todos los niveles de atención de MINSA, según corresponda. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.
- **Ámbito asistencial:**
 - El ámbito asistencial incluye todos los servicios o unidades, en lo que corresponda a cada nivel de atención según su complejidad, disponibilidad de profesionales de salud, técnicas diagnósticas y medicamentos.

IV. **Métodos**

a. **Conformación del Grupo Elaborador de la Guía Local**

El Capítulo De Enfermedades Neuromusculares de la SPN conformó el Grupo Elaborador de la Guía (GEG)-Local mediante invitaciones a expertos en AME, expertos en la metodología de elaboración de GPC y en calidad de servicios de salud.

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

Tabla N° 1: Roles de los miembros del grupo elaborador de la Guía de Práctica Clínica local

Nombre	Institución	Rol	Funciones
Martínez Esteban, Peggy Carol	Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) - San Borja Sociedad Peruana de Neurología, Directora del Capítulo de Enfermedades Neuromusculares	Líder del Equipo de Expertos	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC.
Duran Padrós, Alfredo Alfonso Juan	Clínica Ricardo Palma	Experto Clínico	Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia,
Abarca Barriga, Hugo Hernán	Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) – Breña Facultad de Medicina de la Universidad Ricardo Palma.	Experto Clínico	evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Medina Alva, María del Pilar	Instituto Materno Perinatal, Maternidad de Lima	Experto Clínico	
Méndez Dávalos, Carlos Fernando	Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) - San Borja	Experto Clínico	
Celis García, Luis Eduardo	Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN)- San Borja	Experto Clínico	
Tori Murgueytio, Alfredo Antonio	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud	Experto Clínico	
Chávez Pasco, Vilma Giulliana	Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN)- San Borja	Experto Clínico	
Granados Guibovich, Katia Anahi	Unidad Funcional de Gestión de la Calidad, MINSA	Experto Clínico	
Guillén Pinto, Daniel	Academia Nacional de Medicina	Experto Clínico	
Espíritu Rojas, Elizabeth	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud	Experto Clínico	
Flores Bravo, Julio César	Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN)- Beña	Experto Clínico	
Graña Espinoza, Jessica Milagros	Dirección de Prevención y Control de Enfermedades No Transmisibles, Raras y Huérfanas, MINSA	Experto Clínico	

Nombre	Institución	Rol	Funciones
Alva Díaz, Carlos Alexander	Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS)	Líder del Equipo Metodólogo	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección y evaluación y síntesis de la evidencia, construcción de tablas de perfil de evidencias de GRADE, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, y redacción de la GPC.
Malaga Julca, Marco Moises	REDECS	Equipo Metodólogo	
Huerta Rosario, Andreyly Cristina	REDECS	Equipo Metodólogo	
Pacheco Barrios, Niels	REDECS	Equipo Metodólogo	
Rodriguez Calienes, Aaron Eduardo	REDECS	Equipo Metodólogo	
Rodríguez Berckermeyer, María Lourdes	Federación Peruana de Enfermedades Raras (FEPER)	Representante de pacientes	Evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones.
Juan Carlos Quispe Alcántara	Familias AME Perú (presidente)		
Ruth Anyhelina Burgos Esteves	FAME Perú		
Jhon Alexander Molina Hernández	FAME Perú		
Rosario Milagros Huamán Carnica	FAME Perú		
Katheryne Joanna García Silva	FAME Perú		

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG-Local firmaron una declaración de conflictos de interés. Existieron mínimos potenciales conflictos declarados por los miembros; sin embargo, ninguno de ellos configura riesgo de conflictos de interés con las intervenciones propuestas por la guía. **Ver Anexo N° 1.** Este documento técnico ha sido financiado por la SPN.

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

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

Tabla N° 2: Preguntas clínicas para la GPC

Tema	Preguntas clínicas
Tamizaje	Pregunta 1: En pacientes con sospecha clínica de AME, ¿la realización de la electromiografía y conducción nerviosa es útil para establecer el diagnóstico presuntivo?
Diagnóstico	Pregunta 2: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME, ¿la prueba PCR es útil para establecer el diagnóstico definitivo?
	Pregunta 3: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME, ¿la prueba MLPA es útil para establecer el diagnóstico definitivo?
	Pregunta 4: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME, ¿la secuenciación genética es útil para establecer el diagnóstico definitivo?
Tratamiento	Pregunta 5: En pacientes con AME, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con nusinersen?
	Pregunta 6: En pacientes con AME, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con risdiplam?
	Pregunta 7: En pacientes con AME, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con zolgensma?

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar a una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas, aunque podía tener más de un desenlace (*outcome*).

Finalmente, el GEG-Local, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG-Local usando un puntaje de 1 a 9, y fueron categorizados en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos. Los desenlaces calificados como críticos para la pregunta 1 fueron la Sensibilidad (Sens), Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN) y *Likelihood Ratio* (LR) positivo; los desenlaces importantes fueron la Especificidad (Esp), LR negativo, tasa de detección y Eventos Adversos (EA). Para las preguntas de diagnóstico (preguntas 2, 3 y 4) todos los desenlaces fueron calificados como importantes. Finalmente, para las preguntas de tratamiento (preguntas 5, 6 y 7) todos los desenlaces incluidos fueron calificados como importantes (ver **Anexo N°3**).

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

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

Nombre	Institución
Juan Carlos Quispe Alcantara	Familias AME (FAME) Perú
Ruth Anyhelina Burgos Esteves	FAME Perú
Jhon Alexander Molina Hernández	FAME Perú
Rosario Milagros Huamán Carnica	FAME Perú
Katheryne Joanna García Silva	FAME Perú

d. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica para adoptar/adaptar

La búsqueda sistemática se realizó el 20 de octubre de 2020 considerando un periodo de búsqueda desde el 01 de enero del 2015 al 15 de setiembre del 2020 y se realizó en 4 bases de datos y otros organismos recopiladores de GPC. Se encontró una GPC con enfoque en el tratamiento de la AME con Nusinersen que aplicó el sistema GRADE; sin embargo, no fue posible adaptarla ya que se enfocaba en un solo tratamiento. Por lo tanto, se decidió realizar una GPC *de novo*.

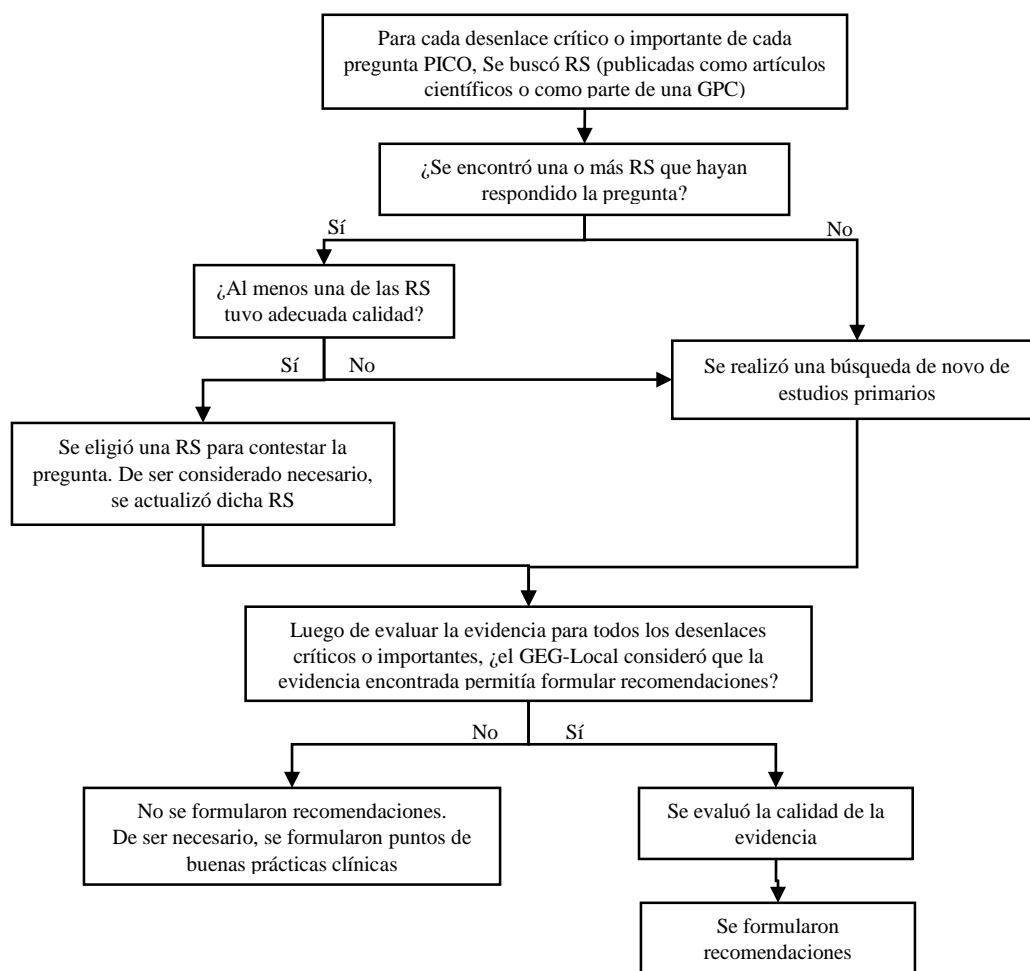
En el **Anexo N° 5** se exponen las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos.

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

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

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

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



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

Búsqueda y selección de revisiones sistemáticas publicadas dentro de las Guías de Práctica Clínica:

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

Búsqueda de revisiones sistemáticas publicadas como artículos científicos:

Para cada una de las preguntas PICO planteadas en la GPC, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos hasta enero del 2021. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos MEDLINE y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO.

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

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

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en MEDLINE mediante PubMed, SCOPUS y CENTRAL. Se detallan en cada sección de las PICOS los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas. Cuando se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG-Local, se seleccionó una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con AMSTAR-II ¹⁰, la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

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

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

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

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

- Si la RS seleccionada realizó un metaanálisis, que a consideración del GEG-Local haya sido correctamente realizado, se usó dicho metaanálisis.
- Si la RS seleccionada no realizó un metaanálisis o realizó un metaanálisis que a consideración del GEG-Local no haya sido correctamente realizado, se realizó un metaanálisis siempre que sea posible realizarlo con los estudios recolectados, y siempre que fue considerado útil contar con un metaanálisis. De no ser posible o metodológicamente correcto realizar metaanálisis de la evidencias seleccionadas se realizó un resumen narrativo por desenlaces.

Si no se encontró ni se pudo realizar un metaanálisis (MA), se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

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

Evaluación de riesgo de sesgo

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

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane ¹¹.
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* ¹².
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 ¹³.
- Los estudios descriptivos, que no evaluaron una intervención ni consideraron grupo comparador fueron evaluados por la herramienta propuesta por Murad et al. ¹⁴.

Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza global de la evidencia, se siguió la metodología GRADE. La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales) ¹⁵. Finalmente, la certeza para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (ver **Tabla N°4**).

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

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

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

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

g. Formulación de las recomendaciones, puntos de buenas prácticas clínicas y consideraciones de implementación

Una recomendación es aquella proposición basada en evidencia que cuenta con atributos de nivel de certeza, fuerza y dirección para una determinada intervención. Un punto de Buena Práctica Clínica (BPC) es aquella consideración que mejoraría la realización de recomendaciones y la atención de los pacientes, sin embargo, no se encuentra basada o su evidencia es aún escasa, se basa principalmente en la experiencia clínica del GEG. Consideración de Implementación (CI) es aquellas consideraciones de salud pública que se considera necesaria para que en los servicios de salud la implementación de las recomendaciones o puntos de BPC sean factibles y viables de realizar.

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

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología GRADE. De acuerdo con esta metodología, las recomendaciones de las GPC se basan en: el balance entre efectos deseables e indeseables, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias de los pacientes, y el uso de recursos ¹⁴. Además, para la presente GPC se evaluó la aceptabilidad y factibilidad de las recomendaciones, con miras a su implementación. Asimismo, en base a la metodología GRADE, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación (ver **Tabla N° 5**) ¹⁵.

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

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerza de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> Recomendación fuerte 	El GEG-Local cree que todos o casi todos los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación. En la formulación de la recomendación se usa el término “se recomienda”
<ul style="list-style-type: none"> Recomendación condicional 	El GEG-Local cree que la mayoría de los profesionales que revisan la evidencia disponible seguirían esta recomendación, pero un grupo de profesionales no la seguiría. En la formulación de la recomendación se usa el término “se sugiere”
Dirección de la recomendación:	
<ul style="list-style-type: none"> A favor 	Se recomienda a favor de realizar cierta acción
<ul style="list-style-type: none"> En contra 	Se recomienda en contra de realizar cierta acción

Para las preguntas que, en opinión del GEG-Local, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC (enunciados que el GEG-Local emite estos puntos en base a su experiencia clínica) y Consideraciones de Implementación (CI). Se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica

Validación con expertos y tomadores de decisión

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

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

Tabla N°6: Participantes de la validación de expertos

	Nombre	Institución	Profesión/cargo
1	Castañeda Barba, Carlos	Hospital Nacional Cayetano Heredia	Neurólogo
2	Kock Gonzáles, Daniel	Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja	Neuropediatra
3	La Serna Infantes, Jorge	Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas	Genetista
4	Caballero Bedon, Nathaly	Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja	Genetista
5	Prentice De Lama, Anibal	Clínica Angloamericana. Sociedad Peruana de Neurología. Capítulo de Enfermedades Neuromusculares.	Neurólogo.

Validación con pacientes

En esta etapa se realizó una reunión con familiares y cuidadores de pacientes con AME. En primer lugar, se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC y luego se procedió a exponer las preguntas clínicas y las recomendaciones. Como siguiente paso, se procedió a realizar un dialogo deliberativo con preguntas y observaciones de los representantes de pacientes. Todas las preguntas fueron respondidas por el grupo elaborador de la guía. Como último paso se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta.

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

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

Nombre	Institución
Quispe Alcantara, Juan Carlos	Familias AME (FAME) Perú
Burgos Esteves, Ruth Anyhelina	FAME Perú
Molina Hernández, Jhon Alexander	FAME Perú
Huamán Carnica, Rosario Milagros	FAME Perú
García Silva, Katheryne Joanna	FAME Perú

Revisión externa

En esta etapa se envió la versión final de GPC para su revisión en su totalidad. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones. El GEG-Local decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

Tabla N°8: Expertos convocados para la revisión externa

Nombre	Institución
Bobadilla Quesada, Edna	Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia
Nascimento Osorio, Andrés	Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

Resultados de validación

Los resultados de la evaluación realizada por el equipo validador muestran una elevada aceptación de las recomendaciones formuladas con puntaje promedio superior a 8 puntos para cada una de las recomendaciones, puntos de BPC y CI (ver **Anexo N° 4**).

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

a. Tamizaje

- i. **Pregunta 1: En paciente con sospecha de AME, ¿la prueba de EMG y conducción nerviosa es útil en el diagnóstico de AME?**

Conceptos Previos

La AME es una enfermedad genética caracterizada por la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal que conlleva a atrofia muscular y debilidad. La mutación 5q13 en el gen de SMN1, es la responsable de esta enfermedad autosómico recesiva ¹⁶. El diagnóstico empieza con una sospecha clínica, principalmente en niños con debilidad o hipotonía no explicada por otras causas ¹⁷. Estos signos son confirmados por exámenes auxiliares como la electromiografía (EMG); sin embargo, el diagnóstico definitivo se realiza con métodos genéticos, como la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex, la prueba de amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), y el secuenciamiento Sanger o de Nueva o Próxima Generación (NGS) ¹⁸.

La electromiografía (EMG) es un procedimiento de diagnóstico que consiste en registrar la actividad eléctrica muscular usando electrodo de aguja introducido directamente al músculo. Este procedimiento nos ayudará a diferenciar entre una causa neurogénica (disfunción de neurona motora o de nervio) o miopática (propia de la muscular) que explique la debilidad del paciente ¹⁹. En patología de la neurona motora, los potenciales de unidad motora muestran amplitud y duración incrementada, son polifásicas y el patrón de reclutamiento se encuentra disminuido. En estos casos, se suele observar actividad espontánea de ondas positivas y fibrilaciones. Los estudios de conducción nerviosa, incluye la evaluación de nervios motores y sensitivos; se usa un estímulo eléctrico y se mide la velocidad de conducción de los nervios motores (VC) y las amplitudes de los potenciales generados, potencial de acción muscular compuesto (PAMC) registrados con electrodos de superficie, pueden ser normales, aunque con frecuencia se encontrará el PAMC de amplitud disminuida, mientras que las latencias distales y las velocidades de conducción motora permanecen relativamente intactas. Los estudios de conducción nerviosa sensitiva estarán totalmente preservados ^{20,21}. Por esta razón, esta pregunta clínica busca determinar el valor diagnóstico de la electromiografía y la conducción nerviosa y sistematizar sus hallazgos de forma que tenga más utilidad en la práctica clínica.

Justificación de la pregunta

- Si los pacientes presentan clínica compatible de AME es necesario saber si los estudios de EMG y la conducción nerviosa son el mejor estudio inicial en términos de precisión diagnóstica y sobre todo capacidad de cribado que se podría utilizar para definir el diagnóstico de sospecha de AME y posteriormente poder aplicar las pruebas genético-moleculares que permitan establecer un diagnóstico definitivo y recibir una atención multidisciplinaria oportuna; con lo cual está demostrado que podemos ofrecer una mejor supervivencia y pronóstico a los pacientes con AME.

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

Búsqueda de revisiones sistemáticas y/o estudios primarios

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

Se realizó una búsqueda de estudios primarios. La estrategia de la búsqueda sistemática, el flujograma y la lista de estudios excluidos a texto completo se detalla en el **Anexo N° 6**. Los estudios seleccionados luego de la evaluación a texto completo fueron un total de 9. De estos, se extrajo recomendaciones cuantitativas y narrativas sobre los estudios de EMG y su evolución según la edad y estadio de la enfermedad. Las características de los estudios incluidos se detallan a continuación.

Estudio	Metodología/ Número de pacientes	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados	Observaciones
Parano, 1994 ²²	<ul style="list-style-type: none"> Cohortes retrospectivo 75 pacientes con AME (48 AME tipo 1, 11 AME tipo 2, 16 AME tipo 16) 	<ul style="list-style-type: none"> Hallazgos de EMG y de conducción nerviosa para AME tipo 1, AME tipo 2 y AME tipo 3 	<ul style="list-style-type: none"> Incluido en el análisis cualitativo
Lewelt, 2010 ²³	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de cohortes prospectiva 68 pacientes con AME 	<ul style="list-style-type: none"> Hallazgos de conducción nerviosa para AME tipo 2 y 3 	<ul style="list-style-type: none"> Incluido en el análisis cualitativo
Hausmanowa, 1986 ²⁴	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de cohorte prospectiva 223 pacientes con AME (73 AME tipo 1, 60 AME tipo 2, 90 AME tipo 3) 	<ul style="list-style-type: none"> Hallazgos de EMG para AME en general, AME tipo 1, AME tipo 2 y AME tipo 3 	<ul style="list-style-type: none"> Incluido en el análisis cualitativo
Shawky, 2011 ²⁵	<ul style="list-style-type: none"> Estudio de cohortes prospectiva 117 pacientes con AME (79 AME tipo 1, 32 AME tipo 2, 6 AME tipo 3) 	<ul style="list-style-type: none"> Hallazgos de EMG y de conducción nerviosa para AME en general. 	<ul style="list-style-type: none"> Incluido en el análisis cualitativo
Castiglioni, 2011 ²⁰	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte retrospectiva 26 pacientes con AME (4 AME tipo 1, 11 AME tipo 2, 11 AME tipo 3) 	<ul style="list-style-type: none"> Hallazgos de EMG para AME en general, tipo 1 y tipo 2 	<ul style="list-style-type: none"> Incluido en el análisis cualitativo
Kolb, 2016 ²⁶	<ul style="list-style-type: none"> Cohorte prospectiva 	<ul style="list-style-type: none"> Hallazgos de conducción 	<ul style="list-style-type: none"> Incluido en el análisis cualitativo

	<ul style="list-style-type: none"> • 26 pacientes con enfermedades AME 	nerviosa para AME tipo 2 y 3	
Huppertz, 1997 ²⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de cohortes prospectiva • 21 pacientes con AME 	<ul style="list-style-type: none"> • Hallazgos de conducción nerviosa para AME general 	<ul style="list-style-type: none"> • Incluido en el análisis cualitativo
Farrar, 2011 ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de casos y controles • 25 pacientes con AME 	<ul style="list-style-type: none"> • Hallazgos de conducción nerviosa para AME tipo 2 y 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Incluido en el análisis cualitativo
Moosa 2015 ²⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Estudio Transversal • 29 pacientes con AME 	<ul style="list-style-type: none"> • Hallazgos de la conducción nerviosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Incluido en el análisis cualitativo

En tanto a la calidad, la evaluación de riesgo de sesgos de estudios incluidos en el análisis cuantitativo fue realizado mediante el instrumento NOS. Revisar **Anexo N° 7**.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
1.1	Pacientes con sospecha clínica de AME general	<ul style="list-style-type: none"> • EMG y conducción nerviosa 	<ul style="list-style-type: none"> • % de casos con VC en rangos de normalidad, VC del nervio tibial, VC del nervio ulnar, patrón de EMG, patrón de reclutamiento espontáneo y voluntario
1.2	Pacientes con sospecha clínica de AME tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> • EMG y conducción nerviosa 	<ul style="list-style-type: none"> • % de casos con VC en rangos de normalidad, patrón de EMG, patrón de reclutamiento voluntario y espontáneo, fibrilaciones, fasciculaciones, ráfagas pseudomiotónicas, disparo espontáneo de unidades motoras.
1.3	Pacientes con sospecha clínica de AME tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • EMG y conducción nerviosa 	<ul style="list-style-type: none"> • % de casos con VC en rangos de normalidad, patrón de EMG, patrón de reclutamiento voluntario y espontáneo, fibrilaciones, fasciculaciones, ráfagas pseudomiotónicas, disparo espontáneo de unidades motoras.
1.4	Pacientes con sospecha clínica de AME tipo 3	<ul style="list-style-type: none"> • EMG y conducción nerviosa 	<ul style="list-style-type: none"> • % de casos con VC en rangos de normalidad, patrón de EMG, patrón de reclutamiento voluntario y espontáneo, fibrilaciones, fasciculaciones, ráfagas pseudomiotónicas,

			disparo espontáneo de unidades motoras.
--	--	--	---

Resumen de la evidencia

Para la presente pregunta se realizaron recomendaciones narrativas sobre los hallazgos de EMG y de conducción nerviosa para AME general y AME tipo 1, 2 y 3.

PICO 1.1. Hallazgos de EMG y de la prueba de conducción nerviosa en pacientes con AME general:

- La tabla SoF se describe en el **Anexo N° 9**.
- Para este desenlace se decidió incluir 5 estudios ^{20,24,25,27,29}.
- Resumen de la evidencia:
 - Con respecto a los hallazgos electromiográficos, tres estudios ^{20,24,25} mostraron en 100% de patrón neurogénico. Hausmanowa *et al.* reportó en 100% reclutamiento reducido durante el esfuerzo voluntario máximo ²⁴. Además, Hausmanowa *et al.* reportaron fasciculaciones y descargas repetitivas complejas con más frecuencia en AME tipo 3 mientras que las descargas rítmicas espontáneas de unidades motoras fueron más frecuentes en AME tipo 1 ²⁴.
 - Con respecto a los hallazgos en VC motora, cuatro estudios reportaron datos ^{20,22,25,29}. Parano *et al.* reportaron que respecto a AME tipo 1, la VC en la mayoría fue normal, excepto en algunos levemente disminuida ²². Castiglioni *et al.* mencionan una VC motora dentro de rangos normales para los casos de AME tipo 2 y 3, mientras que para AME tipo 1 refiere amplitud del potencial de acción muscular compuesto disminuido ²⁰. Los hallazgos de Shawky *et al.* fueron normales ²⁵ y Moosa *et al.* reportaron los valores promedios de sus pacientes, destacando: 1) La VC cubital fue más lenta en 12 de 14 pacientes con enfermedad severa 2) La VC motora del tibial fue lenta en 11 pacientes con enfermedad severa ²⁹.

PICO 1.2. Hallazgos de EMG y de la prueba de VC en pacientes con AME tipo 1:

- La tabla SOF se describe en el **Anexo N° 8**.
- Para este desenlace se decidió incluir 3 estudios ^{20,22,24}. Dos de ellos, con un diseño de cohorte retrospectiva y 1 de ellos con un diseño de cohorte prospectiva.
- Resumen de la evidencia:
 - Con respecto a los hallazgos de EMG, los tres estudios mostraron un patrón neurogénico al 100%. Parano *et al.* mostraron denervación (actividad espontánea, ondas positivas y fibrilaciones) y patrón de reclutamiento reducido al esfuerzo en 45% de los casos ²², mientras que Hausmanowa *et al.* presentaron una frecuencia del 100% para el patrón de reclutamiento reducido ²⁴. Castiglioni *et al.* presentaron en 100% de casos fibrilaciones y ondas positivas ²⁰. Parano *et al.* presentaron una frecuencia de 55% de descargas rítmicas espontáneas de unidades motoras ²².

-
- Con respecto a los hallazgos en VC, Parano et al. reportaron VC dentro de rangos normales, excepto algunos casos (15%) en los cuales la VC esta poco disminuida, sin embargo siempre mayor del 70% de límite inferior normal (21)
 - Castiglioni *et al.* reportaron en sus hallazgos de estudios de conducción motora una amplitud disminuida del potencial de acción muscular compuesto ²⁰.

PICO 1.3. Hallazgos de EMG y de la prueba de VC en pacientes con AME tipo 2:

- La tabla SOF se describe en el **Anexo N° 8**.
- Para este desenlace se decidió incluir 2 estudios ^{20,22}.
- Resumen de la evidencia:
 - Con respecto a los hallazgos de EMG, los dos estudios mostraron un patrón neurogénico al 100%. Parano *et al.* mostraron que 65% presentaba actividad espontánea (fasciculaciones, fibrilaciones) ²², mientras que Castiglioni *et al.* encontraron actividad espontánea en 100% ²⁰.

PICO 1.4. Hallazgos de EMG y conducción nerviosa en pacientes con AME tipo 3

- La tabla SoF se describe en el **Anexo 8**.
- Para este desenlace se decidió incluir 5 estudios ^{20,22,23,26,28}.
- Resumen de la evidencia:
 - En los hallazgos de EMG, Parano *et al.* encontraron denervación en 75% y fasciculaciones en 50% ²².
 - Huasmanowa et al. reportaron en 100% reclutamiento reducido durante el esfuerzo voluntario máximo y una mayor frecuencia de fasciculaciones y descargas repetitivas complejas en este grupo de pacientes ²⁴
 - Los estudios de Lewelt *et al.*, Kolb *et al.* y Farrar *et al.* reportan resultados para el potencial de acción muscular compuesto o "compound muscle action potential (CMAP)"^{23,26,28}. El hallazgo más importante es el de Lewelt *et al.* quienes reportan una amplitud del CMAP menor para los pacientes no ambulatorios comparados con los ambulatorios ²³.
 - Castiglioni *et al.* reportan VC dentro de los rangos normales ²⁰.

De la evidencia a la decisión:

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

Prioridad:

El GEG-Local consideró que esta prueba resulta ser útil dado que son frecuentes sus hallazgos de alteración en este tipo de pacientes.

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

Efectos deseables:

El GEG-Local consideró que:

- Considerando la edad del paciente, los patrones de EMG apoyarían fuertemente el diagnóstico de AME en la mayoría de los casos (aproximadamente 90%). Los diagnósticos diferenciales que generen patrones de hallazgos similares son raros pero existentes (aproximadamente 10%).

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

Efectos no deseables: El GEG-local consideró los EA son mínimos, por lo tanto, los efectos no deseados anticipados son pequeños

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

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

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

Recursos requeridos: El GEG-Local consideró que:

- Se requiere un equipo específico con accesorios y software para realizar los estudios de conducción nerviosa y EMG, son de alto costo; sin embargo, estos equipos tienen muchos años de operatividad. Esta prueba está disponible en el sistema de salud pública. También está disponible tanto en Lima como en otras regiones del país.
- El costo de la prueba es aceptable.
- Realizar la EMG y VC nerviosa podría conllevar a mejorar la selección de los pacientes para los estudios posteriores.
- Podría generar ahorros al evitar la realización de pruebas innecesarias y mejorar la selección de pacientes para la realización de pruebas más específicas (PCR, MLPA).

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

Certeza de la evidencia de los recursos necesarios:

No se incluyeron estudios

Análisis costo-efectividad

No se incluyeron estudios

Equidad:

El GEG-Local consideró que esta prueba está disponible en el sistema de salud pública. también está disponible tanto en Lima como en otras regiones del país.

Conclusión: Incrementaría la equidad sanitaria

Aceptabilidad de los profesionales de la salud: El GEG-Local consideró que es una prueba que ya se viene realizando por los médicos especialistas en la atención de estos pacientes. Los familiares cuando están bien informados aceptan la realización de esta prueba.

Conclusión: La intervención es aceptable por los principales responsables

Factibilidad: El GEG-Local consideró que esta prueba está disponible en el sistema de salud pública. También está disponible tanto en Lima como en otras regiones del país. Para la mayoría de los pacientes no habría dificultades en su realización. Podría generar algunas dificultades cuando se trata de pacientes que requieren traslados especiales desde las unidades de cuidados intensivos.

Conclusión: La intervención es factible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la prueba de EMG y conducción nerviosa es útil para el cribado de pacientes con AME por ser aceptable y aplicable, además de factible y de bajo costo. Por ello, el GEG-Local decidió formular una primera **recomendación a favor** del uso de dicho examen para la identificación y planteamiento de sospecha del diagnóstico de AME.
- **Fuerza de la recomendación (certeza):**
A pesar de que la mayoría de los estudios incluidos tuvieron un diseño de cohorte retrospectiva, no se consideró una muestra aleatoria y/o hubo riesgo en la prueba de referencia/índice, el comité decidió calificar el riesgo de sesgo general como no serio para este tipo de enfermedad, pues al ser de muy baja prevalencia se justificarían la ruta y limitaciones de los estudios. Por ello, el GEG-Local decidió formular una **recomendación fuerte** sobre el uso de EMG y conducción nerviosa.

Punto de buena práctica clínica:

El panel de expertos consideró que se debe tener en cuenta la definición de caso, selección de músculos y nervios a explorar, siendo los hallazgos más comunes esperados en la EMG el patrón neurogénico, reclutamiento disminuido, fibrilaciones, ondas positivas y fasciculaciones. Cuando estamos frente a un caso de alta sospecha clínica de AME y la prueba de EMG y conducción nerviosa no es posible realizarla o sus resultados no son concluyentes se puede solicitar estudio genético.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:
En pacientes con sospecha clínica de AME se recomienda realizar estudios de EMG y conducción nerviosa. (Certeza: Muy Baja (⊕○○○). Fuerza y dirección: Fuerte a favor).
Puntos de buena práctica clínica:

- En aquellos pacientes con alta sospecha clínica de AME y en quienes existen inconvenientes para realizar la EMG y conducción nerviosa o sus resultados no son concluyentes, realizar las pruebas genética.

Los parámetros para realizar la EMG y VC son los siguientes:

- Selección de nervios: un nervio sensitivo y uno motor de una extremidad superior e inferior. Se sugiere seleccionar al nervio sural, peroneo común y mediano.
- Selección de los músculos: uno distal y uno proximal en una extremidad superior e inferior. De acuerdo con el caso se podría explorar un músculo paravertebral.

Los hallazgos compatibles con el diagnóstico de AME son los siguientes:

- En la conducción nerviosa: estudios de conducción sensitiva normales. Estudios de conducción motora alterados con potenciales de acción muscular compuesto de amplitud disminuida.
- En la EMG: patrón neurogénico, reclutamiento disminuido, fibrilaciones, ondas positivas, fasciculaciones y descargas repetitivas complejas.

b. Diagnóstico de sospecha

Pruebas moleculares

La AME es causada en el 95% de los casos por una delección en homocogosis del exón 7 del gen SMN1 ubicado en el brazo largo del cromosoma 5³⁰. La detección de estas variantes a través del diagnóstico molecular es el método estándar de diagnóstico actual, reemplazando a la biopsia y permite confirmar la causa de la afectación neurógena identificada en el estudio de EMG¹⁷. La aplicación de técnicas de PCR, como el PCR en tiempo real o PCR *droplet digital*, y de MLPA, han demostrado ser útiles para el diagnóstico tanto en pacientes con sospecha clínica, como en pacientes sin sintomatología³¹. Se considera que deberían aplicarse en todo paciente con sospecha clínica de la enfermedad con hallazgos de debilidad o hipotonía¹⁷. Sin embargo, no existe una determinación precisa de su capacidad diagnóstica, ni una comparación entre métodos existentes en la bibliografía actual.

ii. Preguntas 2, 3 y 4

Justificación de la pregunta

- El uso de pruebas moleculares para el diagnóstico de AME es una práctica común en nuestro país. Sin embargo, no se ha identificado cuál de estas presenta mejores parámetros, lo que serviría para tomar medidas sanitarias costo-efectivas.

Búsqueda de revisiones sistemáticas y/o estudios primarios

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS y de RS publicadas como artículos científicos, como se detalla en la sección de métodos. No se identificaron estudios relevantes. **(Anexo N°6)**.

Se decidió buscar estudios primarios con la población e intervención propuestas para esta PICO. La estrategia de búsqueda se detalla en el **Anexo N°6**. Se identificaron 107 estudios para su evaluación a texto completo, de los cuales 10 fueron incluidos. A continuación, se resumen las

características de los estudios seleccionados. Se incluyeron 13 estudios cuyas características se resumen en la **Tabla N°09**. A partir de estos, se extrajeron datos para construir tablas 2x2. Se evaluó su calidad usando la herramienta QUADAS-II (**Anexo N° 7**).

Tabla N° 09: Estudios incluidos sobre el uso de PCR, MLPA y secuenciamiento en pacientes con sospecha clínica de AME

Estudio	Metodología/ Número de pacientes	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados	Observaciones
Rochmah MA, 2017 ³²	Transversal, 88	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> Se uso como prueba de oro el PCR con fragmentos de restricción de longitud polimórfica (PCR-RFLP) Se evaluó el método <i>Modified Competitive Oligonucleotide Priming-PCR</i> (mCOP-PCR)
Kato N, 2014 ³³	Transversal, 50	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> Se uso como prueba de oro el PCR-RFLP Se evaluó el método mCOP-PCR
de Souza FM, 2012 ³⁴	Transversal, 100	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> Se uso como prueba de oro el PCR-RFLP Se evaluó el método RT-PCR
Liu , 2016 ³⁵	Cohorte, 141	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> Se uso como prueba de oro el MLPA Se evaluó el método RT-PCR
Rashnonejad A, 2016 ³⁶	Cohorte, 460	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> No se contó con prueba de oro Se evaluó el método PCR-RFLP
Simsek, 2003 ³⁷	Cohorte, 41	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> Se uso como prueba de oro el PCR-RFLP Se evaluó el método <i>Allele-Specific Oligonucleotides-PCR</i> (PCR-ASO)
De Campos P, 2009 ³⁸	Cohorte, 50	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> Se uso como prueba de oro el PCR-RFLP Se evaluó el método PCR-ASO
Zhang, 2018 ³⁹	Cohorte, 103	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> Se uso como prueba de oro el MLPA Se evaluó el método <i>Deoxynucleotides Triphosphates High Resolution Melting-PCR</i> (dNTPs HRM-PCR)
Chen WJ, 2009 ⁴⁰	Transversal, 101	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> Se uso como prueba de oro el PCR-RFLP Se evaluó el método HRM-PCR
Li, 2016 ⁴¹	Cohorte, 317	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> Se uso como prueba de oro el MLPA

			<ul style="list-style-type: none"> Se evaluó el método <i>multiplex quantitative-PCR</i> (mqPCR)
Chun-Chi W, 2008 ⁴²	Transversal, 331	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> No se usó una prueba de oro Se evaluó el método <i>multiplex-PCR</i>(mPCR)
Scarciolla O, 2006 ⁴³	Transversal, 76	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> Se uso como prueba de oro el PCR-RFLP Se evaluó el método MLPA
Yan-Yan Cao, 2018 ⁴⁴	Cohorte, 130	<ul style="list-style-type: none"> Tasa de detección para diagnóstico de AME 	<ul style="list-style-type: none"> Se uso como prueba de oro el MLPA Se evaluó el método secuenciamiento de Sanger

Preguntas PICO abordadas

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
2	Pacientes con sospecha clínica de AME	I: PCR C: -	<ul style="list-style-type: none"> Sens, Esp, VPP, VPN, LR+ y LR- para diagnóstico de AME
3	Pacientes con sospecha clínica de AME	I: MLPA C: -	<ul style="list-style-type: none"> Sens, Esp, VPP, VPN, LR+ y LR- para diagnóstico de AME
4	Pacientes con sospecha clínica de AME	I: Secuenciamiento de Sanger C: -	<ul style="list-style-type: none"> Sens, Esp, VPP, VPN, LR+ y LR- para diagnóstico AME

Resumen de la evidencia

Pregunta 2: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME, ¿la prueba PCR es útil para establecer el diagnóstico definitivo?

Se planteo como desenlace crítico la Sens y Esp. Se identificaron 11 estudios observacionales, de diseño transversal y de cohorte. Los 11 estudios incluyeron 1782 pacientes con 6 técnicas distintas de PCR, usando como estándar de oro al PCR-RFLP o al MLPA.

Esta heterogeneidad se dio en detrimento de la capacidad de comparación entre los estudios. Además, algunos estudios presentaron usaron diseños de casos y controles o no aplicaron la prueba estándar a toda la población. La calidad de estos fue evaluada con la herramienta QUADAS-2. En general, hubo serios riesgos de sesgo en el flujo de los estudios y la selección de pacientes, moderado en la prueba estándar, y bajos en la prueba índice. Por otro lado, la selección de pacientes presentó serias preocupaciones respecto a la aplicabilidad. Estos hallazgos se resumen en la **Figura 1**.

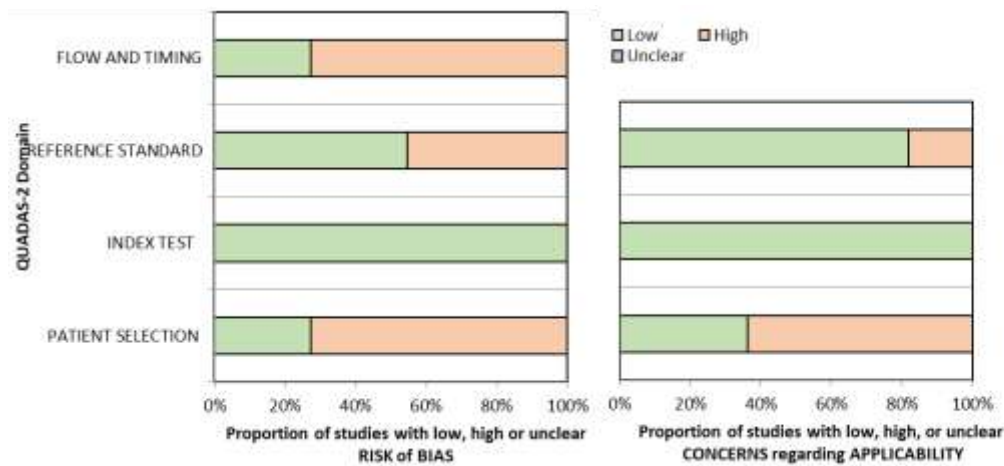


Figura 1. Calidad de los estudios diagnósticos con las técnicas de PCR para el diagnóstico de AME en pacientes con sospecha clínica usando la herramienta QUADAS-2

Finalmente, se meta-analizaron los resultados para Sens y Esp de 9 estudios, donde los datos pudieron ser adecuadamente extraídos. Para la Sens, determinamos un valor de 0.98 (IC-95%: 0.97-0.99) con heterogeneidad (I-cuadrado de 0.00). Mientras que la Esp se ubicó en 0.99 (IC-95%: 0.98-0.99) con heterogeneidad (I-cuadrado de 84.08) (ver **Figura 2**). Adicionalmente, se encontró un *Funnel plot* asimétrico, con una prueba de *Deek* estadísticamente significativa ($p < 0.000$), señalando riesgo de sesgo de publicación (ver **Figura 3**).

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

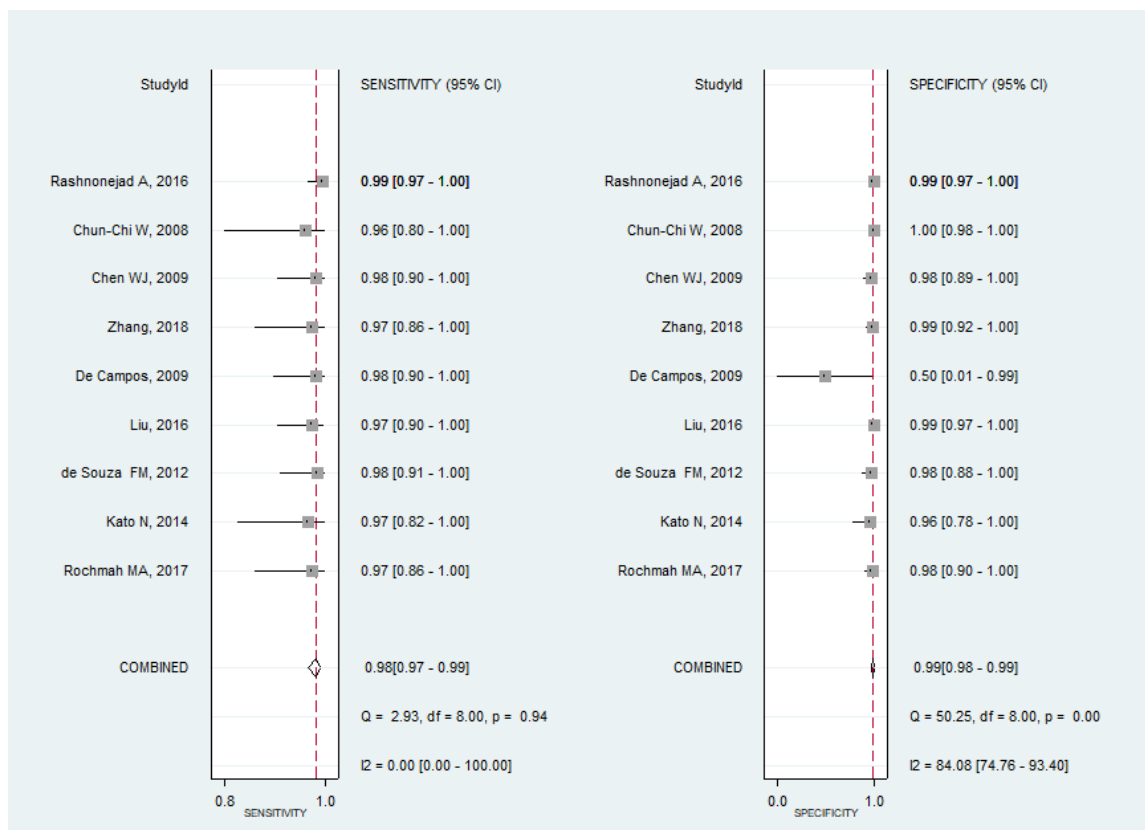


Figura 2. Metaanálisis de las características diagnósticas de las técnicas de PCR para el diagnóstico de AME en pacientes con sospecha clínica

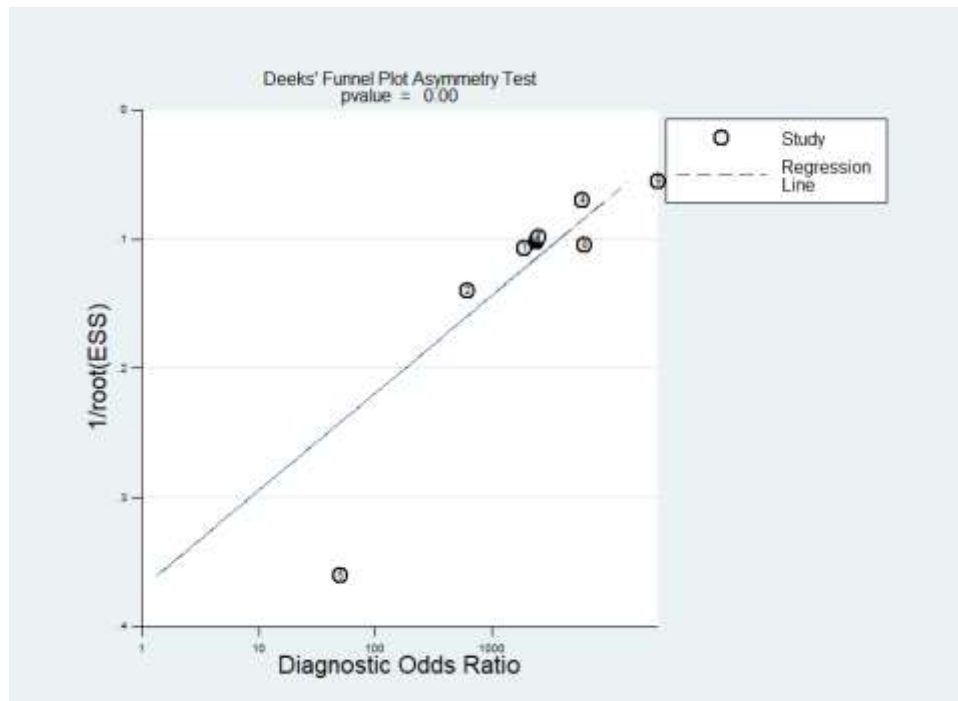


Figura 3. Funnel Plot para la PICO 2

De la evidencia a la decisión

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

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

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

- Se identificó una Sens: 0.98 (IC 95%: 0.97 to 0.99), Esp: 0.99 (IC 95%: 0.98 to 0.99) y AUC de 0.94 (95%CI: 0.92 - 0.96).
- **Conclusión:** Muy precisa para establecer el diagnóstico

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

Efectos no deseados: El GEG-local consideró que:

- A pesar de que la cantidad de falsos negativo es escasa dada la severidad y cronicidad de esta enfermedad, es importante buscar diagnóstico de todos los posibles pacientes.
- **Conclusión:** Pequeños

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

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

Certeza de la evidencia sobre los efectos de manejo: El GEG-local consideró que:

- Los resultados de esta prueba dirigen las decisiones terapéuticas dependiendo de la condición clínica de cada paciente. Estas decisiones terapéuticas incluyen aspectos farmacológicos como no farmacológicos.
- **Conclusión:** la certeza global fue alta.

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

- Los resultados de esta prueba permiten definir el diagnóstico lo cual orienta las decisiones terapéuticas. Sin embargo, las decisiones terapéuticas dependen principalmente de la condición clínica de cada paciente. Estas decisiones terapéuticas incluyen aspectos farmacológicos como no farmacológicos.
- Algunas técnicas moleculares como del PCR (ej. en tiempo real) o MLPA permite conocer el número de copias del gen SMN2/ el cual es uno de los factores pronósticos de la enfermedad entre otros que se deben considerar al momento de tomar decisiones terapéuticas.
- **Conclusión:** la certeza global fue alta.

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

Valores: El GEG-local consideró que:

- Hay alta confianza de parte de los profesionales y de los pacientes y familiares en los resultados que arrojen esta prueba.
- **Conclusión:** No existe variabilidad importante en como distintas personas valoran los desenlaces primarios.

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

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- Se trata de una prueba relativamente económica: aproximadamente 110 soles en entidad pública.
- El diagnóstico oportuno de estos pacientes y su tratamiento adecuado podría generar importantes ahorros. Ejemplo: Se podrían evitar que los pacientes vayan a ventilación mecánica (VM). Evitar uso de recursos innecesarios en otra serie de pruebas diagnósticos (resonancia magnética [RM], tomografía computarizada [TC], etc.).
- El diagnóstico oportuno podría reducir el número de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) de los pacientes al reducir la discapacidad que esta enfermedad sin un diagnóstico temprano o tratamiento generaría.
- **Conclusión:** Los recursos requeridos resultarían en moderados ahorros

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

Costo-efectividad: No se incluyeron estudios

Equidad: El GEG-Local consideró que incrementaría la equidad sanitaria

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

- Ya se utiliza en la práctica asistencial actualmente.
- **Conclusión:** La intervención es aceptable por los principales responsables.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- 1. El envío de pruebas a los centros donde se realizan esta prueba (en relación con enviarlo a otros países). Además, no se necesitan medios especiales y en tiempos manejables.
- 2. Es recomendable que se planifique el flujo de envío de muestras desde los diferentes puntos del país a los centros de referencia.
- 3. Sería importante incrementar el número de centros de referencia diagnóstica.
- **Conclusión:** La intervención probablemente sería factible.

Puntos de BPC

Existe una proporción de pacientes que entran con sospecha clínica y electrofisiológica que salen negativos al PCR (falsos negativos), en ellos se tiene que ir a secuenciamiento genético.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la realización de la prueba PCR es muy precisa para estimar el diagnóstico además de ser aceptable y probablemente factible de aplicar. Por ello, el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** del uso de la prueba PCR.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a que los recursos requeridos resultarían en moderados ahorros y a la baja certeza, el GEG-Local decidió asignarle una **recomendación fuerte** a esta recomendación.

Recomendación y Puntos de BPC

Recomendación:
En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME se recomienda realizar la prueba PCR (Certeza: Baja (⊕⊕○○). Fuerza y dirección: Fuerte a favor)
Punto de buena práctica clínica:
Cuando el resultado de PCR sea negativo, pero persista la sospecha clínica de AME realizar pruebas de secuenciación del gen SMN1 en busca de mutaciones puntuales.

Pregunta 3: En pacientes con sospecha clínica y/o de EMG de AME, ¿la prueba MLPA es útil para establecer el diagnóstico definitivo?

Se incluyó un estudio de diseño observacional transversal, con un total de 76 pacientes, que uso como método de comparación al PCR-RFLP. Se empleó la herramienta QUADAS-2, con lo cual se observó alto riesgo de sesgo en el flujo del estudio y en la selección de pacientes. Así mismo, hubo serias preocupaciones respecto a la aplicabilidad de la selección de pacientes (ver **Figura 4**).

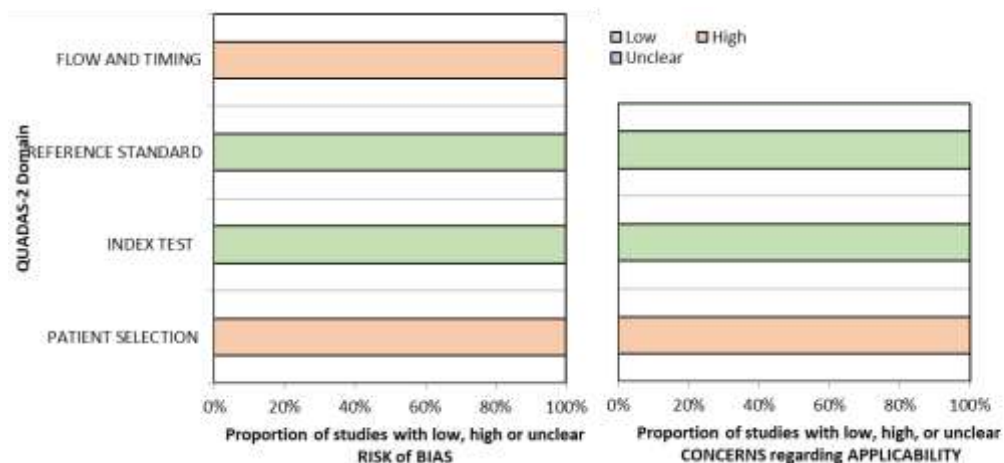


Figura 4. Calidad del estudio diagnóstico con la técnica MLPA para el diagnóstico de AME en pacientes con sospecha clínica usando la herramienta QUADAS-2

Dado que solo se incluyó un estudio ⁴³, no se realizó metaanálisis. Se reportaron los resultados de único estudio usando como estándar de oro al PCR-RFLP. Para la Sens, determinamos un valor de 100% y Esp del 100%. La tabla SOF se incluye en el **Anexo N°8**.

De la evidencia a la decisión

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

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

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

- **Conclusión:** Muy precisa para establecer el diagnóstico

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

Efectos no deseados: El GEG-local consideró que los efectos no deseados eran triviales.

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

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

Certeza de la evidencia sobre los efectos de manejo: El GEG-local consideró que:

- Los resultados de esta prueba dirigen las decisiones terapéuticas dependiendo de la condición clínica de cada paciente. Estas decisiones terapéuticas incluyen aspectos farmacológicos como no farmacológicos.
- **Conclusión:** la certeza global fue baja.

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

- Los resultados de esta prueba permiten definir el diagnóstico lo cual orienta las decisiones terapéuticas. Sin embargo, las decisiones terapéuticas dependen principalmente de la condición clínica de cada paciente. Estas decisiones terapéuticas incluyen aspectos farmacológicos como no farmacológicos.

-
- Esta prueba además permite conocer la heterocigosis del gen SMN1 y el número de copias del gen SMN2, este último es uno de los factores pronósticos de la enfermedad entre otros que se deben considerar al momento de tomar decisiones terapéuticas
 - **Conclusión:** la certeza global fue alta.

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

Valores: El GEG-local consideró que:

- Hay alta confianza de parte de los profesionales y de los pacientes y familiares en los resultados que arrojen esta prueba.
- **Conclusión:** No existe variabilidad importante en como distintas personas valoran los desenlaces primarios.

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

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- El diagnóstico oportuno de estos pacientes y su tratamiento adecuado podrían generar importantes ahorros. Ejemplo: Se podrían evitar que los pacientes vayan a VM. Evitar uso de recursos innecesarios en otra serie de pruebas diagnósticas (RM, TC, etc).
- El diagnóstico oportuno podría reducir el número de AVAD de los pacientes al reducir la discapacidad que esta enfermedad sin un diagnóstico temprano o tratamiento generaría.
- **Conclusión:** Los recursos requeridos resultarían en moderados ahorros

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

Costo-efectividad: No se incluyeron estudios

Equidad: El GEG-Local consideró que incrementaría la equidad sanitaria

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

- La intervención no está disponible, por lo cual se envía al extranjero
- **Conclusión:** La intervención se debe implementar

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- Es recomendable que se planifique el flujo de envío de muestras desde los diferentes puntos del país a los centros de referencia.
- Sería importante incrementar el número de centros de referencia diagnóstica.
- **Conclusión:** La intervención probablemente sería factible una vez implementada en el sistema público de salud.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la realización de la prueba MLPA es muy precisa para establecer el diagnóstico además de ser aceptable y probablemente factible de aplicar. Por ello, el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** del uso de la prueba PCR.

- **Fuerza de la recomendación:** Debido a que los recursos requeridos resultarían en moderados ahorros y que el uso de esta prueba incrementaría la equidad sanitaria el GEG-Local decidió asignarle una **recomendación fuerte** a esta recomendación.

Recomendaciones y puntos de BPC

Recomendación:
En pacientes con sospecha clínica y/o de EMG para AME se recomienda realizar MLPA para establecer el diagnóstico de AME (Certeza: Muy baja (⊕○○○). Fuerza y dirección: Fuerte a favor).
Punto de buena práctica clínica:
<ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con sospecha clínica y/o de EMG para AME se podría utilizar tanto PCR como MLPA para establecer el diagnóstico de AME. • En caso de tener disponibilidad de ambas pruebas, PCR y MLPA, se podría optar por MLPA. • La solicitud de la prueba MLPA debe incluir el estudio del gen SMN1 y SMN2. • Ante la sospecha clínica de AME y resultado negativo de MLPA o en heterocigosis se debe realizar pruebas de secuenciación del gen SMN1.

Pregunta 4: En pacientes con sospecha clínica y/o de EMG para AME, ¿la secuenciación genética es útil para establecer el diagnóstico definitivo?

Se incluyó un estudio de diseño observacional de cohortes, con un total de 130 pacientes, que empleó como intervención la técnica de secuenciación de Sanger, y como método de comparación a MLPA. Se usó la herramienta QUADAS-2 encontrándose bajo riesgo de sesgo y sin preocupaciones serias sobre aplicabilidad (ver **Figura 5**).

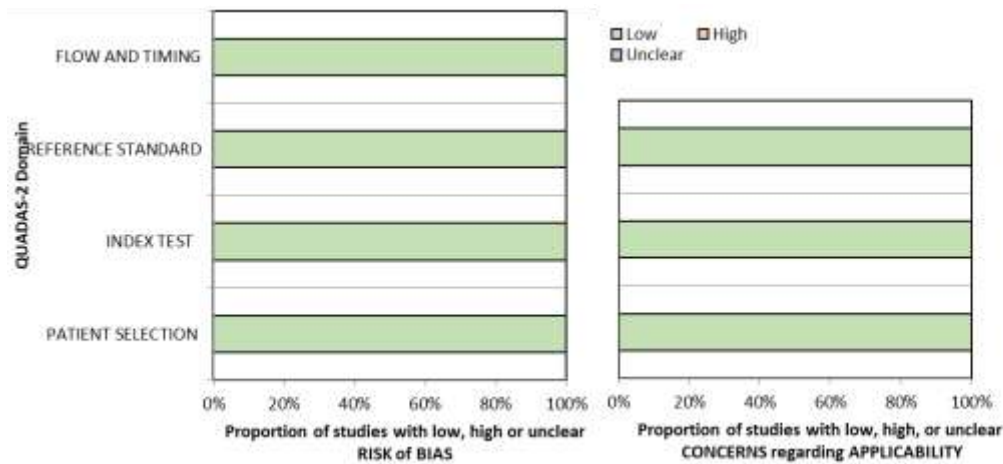


Figura 5. Calidad del estudio diagnóstico con la técnica de Secuenciación para el diagnóstico de AME en pacientes con sospecha clínica usando la herramienta QUADAS-2

Dado que solo se incluyó un estudio ⁴⁴, no se realizó metaanálisis. Para la Sens, determinamos un valor de 100% y Esp del 100%. La tabla SOF se incluye en el **Anexo N°8**.

De la evidencia a la decisión

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

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

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

- Sens: 1.00 (IC 95%: 1.00 a 1.00), Esp: 1.00 (IC 95%: 1.00 a 1.00)
- **Conclusión:** Muy precisa para establecer el diagnóstico

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

Efectos no deseados: El GEG-local consideró que los efectos no deseados eran triviales.

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

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

Certeza de la evidencia sobre los efectos de manejo: El GEG-local consideró que:

- Los resultados de esta prueba dirigen las decisiones terapéuticas dependiendo de la condición clínica de cada paciente. Estas decisiones terapéuticas incluyen aspectos farmacológicos como no farmacológicos.
- **Conclusión:** la certeza global fue alta.

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

- Los resultados de esta prueba permiten definir el diagnóstico lo cual orienta las decisiones terapéuticas. Sin embargo, las decisiones terapéuticas dependen principalmente de la condición clínica de cada paciente. Estas decisiones terapéuticas incluyen aspectos farmacológicos como no farmacológicos.
- Esta prueba además permite conocer la heterocigosis del gen SMN1.
- **Conclusión:** la certeza global fue alta.

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

Valores: El GEG-local consideró que:

- Hay alta confianza de parte de los profesionales y de los pacientes y familiares en los resultados que arrojen esta prueba.
- **Conclusión:** No existe variabilidad importante en como distintas personas valoran los desenlaces primarios.

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

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- Se trataría de una prueba de acceso económica posible y realizable en Perú.
- El diagnóstico oportuno de estos pacientes y su tratamiento adecuado podrían generar importantes ahorros. Ejemplo: Se podrían evitar que los pacientes vayan a VM. Evitar uso de recursos innecesarios en otra serie de pruebas diagnósticos (RMN, TC, etc.).
- El diagnóstico oportuno podría reducir el número de AVAD de los pacientes al reducir la discapacidad que esta enfermedad sin un diagnóstico temprano o tratamiento generaría.
- **Conclusión:** Los recursos requeridos resultarían en moderados ahorros

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

Costo-efectividad: No se incluyeron estudios

Equidad: El GEG-Local consideró que incrementaría la equidad sanitaria

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

- Ya se utiliza en la práctica asistencial actualmente.
- **Conclusión:** La intervención es aceptable por los principales responsables.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- Es menos factible de implementar dada la mayor complejidad y costo de la prueba, sin embargo:
 - Las autoridades sanitarias debieran promover la implementación de esta prueba en centros de referencia nacional
- **Conclusión:** La intervención probablemente sería factible una vez implementada en el sistema público de salud.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la realización de la prueba de secuenciación del gen SMN1 es muy precisa para establecer el diagnóstico además de ser aceptable y probablemente factible de aplicar. Por ello, el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** del uso de la prueba de secuenciación del gen SMN1.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a que los recursos requeridos resultarían en moderados ahorros y a la certeza baja, el GEG-Local decidió asignarle una **recomendación fuerte** a esta recomendación.

Recomendaciones y puntos de buena práctica clínica:

Recomendación:
En pacientes con sospecha clínica de AME y resultado negativo de PCR o MLPA o en heterocigosis, se recomienda realizar pruebas de secuenciación del gen SMN1 en busca de mutaciones puntuales (Certeza: Baja (⊕⊕○○). Fuerza y dirección: Fuerte a favor).
Punto de BPC:
Ante resultados negativos de PCR y/o MLPA realizar estudios de secuenciación de varios genes (paneles que incluyan los diagnósticos diferenciales de AME no 5q) o exoma (clínico o total).

Consideraciones de implementación para pruebas moleculares
Las autoridades sanitarias deberían implementar la realización de pruebas moleculares (PCR, MLPA y secuenciamiento) en centros de referencia nacional y determinar el flujo de envío de muestras que permitan un adecuado diagnóstico de pacientes con AME.

c. Tratamiento específico

Puntos de BPC sobre terapia génica

Racionalidad para BPC

El GEG consideró que es importante que la decisión sobre la administración de esta terapia sea muy cautelosa, basada en criterios clínicos, de costo-eficacia y éticos a cargo de un comité de expertos formado por la autoridad competente quien decida de manera oportuna qué pacientes podrían beneficiarse con la administración de esta terapia y permita que el estado individualice la decisión del financiamiento de este tipo de medicación de alto costo.

Punto de BPC:	
Realizar la elección del paciente por un comité de expertos.	BPC
Seleccionar al paciente en etapas tempranas o presintomáticas de la enfermedad.	BPC
Iniciar la administración del medicamento tan pronto como se selecciona al paciente.	BPC
Valorar la continuidad del tratamiento, cuando las indicaciones del medicamento lo sugieran, en función de la respuesta clínica de cada paciente (aplica a los oligonucleótidos antisentido).	BPC
Informar a los familiares de forma completa y oportuna sobre los beneficios y riesgos del tratamiento.	BPC

iii. Pregunta 5: En pacientes con Atrofia muscular espinal 2 y 3, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con Nusinersen comparado con placebo?

Conceptos Previos

Nusinersen es un medicamento aprobado para el tratamiento de la AME, el cual está compuesto de oligonucleótidos antisentido. Es administrado por vía intratecal. Su mecanismo de acción consiste en unirse a una secuencia específica en el intrón *downstream* del exón 7 del transcrito del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) SMN2 incrementando la inclusión del exón 7 del gen SMN2 y aumentar la producción de proteína SMN de longitud completa. La dosis es de 12mg intratecales por administración. Se inicia con 4 dosis de carga; se administran las 3 primeras dosis en intervalos de 14 días y la cuarta dosis 30 días luego de la tercera dosis. El mantenimiento es con una dosis cada 4 meses ⁴⁵.

Justificación de la pregunta

Nusinersen ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) para su uso en países como Estados Unidos y la unión europea, siendo la primera droga aprobada para el tratamiento de AME. Determinar su utilidad en nuestro contexto es de importancia para establecer mecanismos de financiamiento para los pacientes elegibles.

Búsqueda de revisiones sistemáticas y/o estudios primarios

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de GPC que tengan RS y de RS publicadas como artículos científicos, como se detalla en la sección de métodos (ver **Anexo N°6**). Se identificaron 44 estudios a texto completo, de los que se decidió incluir 5 estudios, 4 RS y 1 una RS de costo efectividad. A continuación, se resumen las características de los estudios seleccionados y su calidad usando la herramienta AMSTAR-II.

Estudio	Puntaje AMSTAR-II	Diseño	Fecha de la búsqueda	N estudios / pacientes incluidos	Desenlaces críticos o importantes que son evaluados
Albrechtsen, 2020 ⁴⁶	10/16	RS	Noviembre 2019	2 ECA y 11 estudios de cohortes prospectivos / Nusinersen: 479 Placebo: 83 Total: 562	Función motora, cambio en la función pulmonar, Efectos adversos
Darras, 2019 ⁴⁷	5/16	RS	Diciembre 2016	7 ECA / Nusinersen: 240 Placebo: 83 Total: 323	EA
Wadman 2020 ⁴⁸	15/16	RS	Octubre 2018	1 ECA / Total 126 pacientes	Función motora, Efectos adversos,
Meylemans 2019 ⁴⁹	11/16	RS	Abril 2019	2 ECA y 2 Ensayos clínicos abiertos / Nusinersen: 212 pacientes Placebo: 83 Total 295	Función motora, Supervivencia, Efectos adversos

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica

Pregunta PICO	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces de la intervención
5.1	Pacientes con diagnóstico de AME tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> Nusinersen/Placebo 	Función motora (hitos del desarrollo con la escala de la WHO, escala función motora de Hammersmith), supervivencia (cambio en la función pulmonar [VM o muerte]), EA.

5.2	Pacientes con diagnóstico de AME tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Nusinersen/Placebo 	Función motora (hitos del desarrollo con la escala de la WHO, escala función motora de Hammersmith), supervivencia (cambio en la función pulmonar [VM o muerte]), EA.
-----	---	--	---

Resumen de la evidencia

PICO 5.1

- Desenlaces motores funcionales
 - Incluyen: Hitos del desarrollo según la escala de la WHO y escala de función motora Hammersmith
 - Para estos desenlaces, se contó con dos RS ^{46,49} reportando los hallazgos de 6 ensayos clínicos y 11 estudios de cohorte.
 - El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS debido a que su búsquedas fue recientes (noviembre 2019 y abril 2019).
 - Resumen de la evidencia
 - Las RS encontraron un incremento en el logro de los hitos de desarrollo motores del 51% ^{46,49}. Meylemans solo reportó un mejor desarrollo motor entre los pacientes tratados con Nusinersen ⁴⁹.
- Desenlace de supervivencia
 - Incluye: Cambio en la función pulmonar (hasta llegar a VM o muerte).
 - El GEG-Local consideró que no era factible realizar un metaanálisis de actualización.
 - Para estos desenlaces se contó con dos RS ^{46,49} reportando los hallazgos de 6 ensayos clínicos y 11 estudios de cohorte
 - El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS debido a que su búsqueda fue reciente (noviembre 2019 y abril 2019).
 - Resumen de la evidencia:
 - Albrechtsen encontró un HR de 0.53 para VM o muerte a favor de Nusinersen ⁴⁶. Sin embargo, Meylemans no encontró una diferencia significativa para VM permanente ⁴⁹.
- Ocurrencia de eventos adversos
 - Incluyen: EA serios, cefalea, pirexia, infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, vómitos, constipación.
 - Se contó con los resultados expuestos de forma narrativa por tres RS ^{46,47,49}.
 - El GEG-local no consideró factible realizar una nueva revisión sistemática o metaanálisis.
 - Resumen de la evidencia:

-
- Albrechtsen encontró que la incidencia de efectos adversos serios fue mayor en el grupo placebo que en el que recibió tratamiento. También reportó a la cefalea como el síntoma más frecuente ⁴⁶.
 - Darras reportó los EA más frecuentes a pirexia, infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, vómitos, cefalea y constipación. De la misma manera, los EA serios fueron mayores para el placebo que para los tratados con Nusinersen ⁴⁷.
 - Meylemans reportó una frecuencia similar de EA, tanto serios como no serios para el grupo en tratamiento y el grupo control ⁴⁹.

De la evidencia a la decisión

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

Prioridad del problema: El GEG-local consideró que:

- Es una enfermedad que a la fecha no tiene una alternativa de tratamiento.
- Si los pacientes no se tratan siguen el curso natural de la enfermedad en la que requieren VM o fallecen.
- El beneficio del tratamiento sería alterar este curso natural de la enfermedad sobre todo si se da precozmente o en presintomáticos.
- **Conclusión:** Es un problema prioritario

Efectos deseados: El GEG-Local consideró que:

- Lograr reducir el desenlace de uso de VM y/o muerte.
- En pacientes en etapas tempranas o presintomáticas de la enfermedad es en quienes se lograría los mayores beneficios clínicos.
- **Conclusión:** Los efectos deseados anticipados son grandes (**Calidad de la evidencia: Muy baja**).

Efectos no deseados: El GEG-local consideró que:

- Los vómitos y la cefalea estarían más relacionados al procedimiento de administración del medicamento. Estos EA podrían reducirse o evitarse si la aplicación se realiza por profesionales entrenados en este tipo de administración.
- El resto de EA son no serios y podrían ser atribuibles a la propia enfermedad.
- **Conclusión:** Los efectos no deseados son pequeños (certeza muy baja)

Certeza de la evidencia: Se trata de enfermedades de muy baja prevalencia, donde los diseños de etiqueta abierta, no cegados ni aleatorizados serían justificados en su desarrollo. El GEG-local consideró que la certeza fue muy baja.

Valores: El GEG-local consideró que

- Existe completa certidumbre de que el tratamiento debería lograr estos desenlaces: hitos motores y prevención de ir a VM o muerte.
- **Conclusiones:** Probablemente no existe variabilidad ni incertidumbre importante.

Balance de efectos: El GEG-Local consideró que

- **Conclusiones:** El balance de efectos deseables y no deseables probablemente favorece la intervención.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- Se trataría de un medicamento de muy alto costo:
 - Aproximadamente medio millón de dólares el primer año de tratamiento.
 - Aproximadamente 300 mil dólares el segundo año de tratamiento.
- El mejor balance entre costos generados y costos ahorrados se daría en pacientes altamente seleccionados, como aquellos pacientes que aún no se encuentran en VM o pacientes en etapas tempranas o presintomáticas. La elección de estos pacientes debería realizarse por un comité especializado de expertos.
- El costo de la medicación podría equipararse al costo de la necesidad de VM permanente (1000 - 1500 dólares por día aproximadamente).
- **Conclusión:** Los costos requeridos son grandes.

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

Costo-efectividad: El GEG-Local consideró que:

- Lo ideal es tener evaluaciones de costo-efectividad en pacientes en etapas tempranas o presintomáticas de la enfermedad porque es en aquellos pacientes en quienes se logra los mayores beneficios clínicos.
- **Conclusión:** No se incluyeron estudios locales.

Equidad: El GEG-Local consideró que:

- Basado en criterios de justicia, y bajo la consideración de individualizar la elección de los pacientes para aquellos en quienes el beneficio es mayor (pacientes presintomáticos) y que los fondos para este tratamiento deberían administrarse desde fondos específicos para enfermedades raras.
- El acceso a este medicamento mejoraría la equidad en salud para este tipo de pacientes.
- **Conclusión:** La equidad en salud aumentaría.

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

- Los padres podrían tener desconfianza por el tipo de administración intratecal de este medicamento.
- Sería importante mejorar la información que se le brinda a los familiares para mejorar la aceptabilidad para la administración de este medicamento.
- **Conclusión:** La intervención es probablemente aceptable.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- Existe experiencia internacional de la administración ambulatoria. Sin embargo, puede existir la necesidad de internamiento en casos complicados, con lo cual reduciría su factibilidad.
- La institución debería estar comprometida con mejorar la factibilidad para la administración de este medicamento.
- **Conclusión:** La intervención probablemente es factible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la intervención Nusinersen en el balance riesgo beneficio sería beneficiosa para el tratamiento de pacientes con

AME en casos específicos, además de ser potencialmente aceptable y factible de aplicar. Por ello, el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** del uso de Nusinersen.

- **Fuerza de la recomendación:** Debido al uso de recursos, elevado costo, la presencia de efectos no deseados y muy baja certeza, el GEG-Local decidió asignarle una **recomendación condicional** a esta recomendación.

Recomendación y puntos de BPC

Recomendación:
Para pacientes con diagnóstico de AME tipo 1, se sugiere utilizar nusinersen. (Certeza: Muy Baja (⊕○○○○)). Fuerza y dirección: Condicional a favor)

PICO 5.2

- Desenlaces motores funcionales
 - Incluyen: Hitos del desarrollo según la escala de la WHO y escala de función motora Hammersmith
 - Para estos desenlaces, se contó con tres RS ^{46,48,49} reportando los hallazgos de 7 ensayos clínicos y 11 estudios de cohorte.
 - El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS debido a que su búsquedas fue recientes (noviembre 2019 y abril 2019).
 - Resumen de la evidencia
 - Albrechtsen et al. encontraron una mejoría significativa en el desarrollo motor en el grupo Nusinersen, especialmente en los más jóvenes con una corta evolución de la enfermedad⁴⁶.
 - Meylemans et al. solo reportaron un mejor desarrollo motor entres los pacientes tratados con Nusinersen ⁴⁹.
 - Wadman et al. reportaron un cambio de 5.9 puntos a favor de Nusinersen en la escala motora funcional de Hammersmith. Además, encontraron que 1 de 84 pacientes adquirió la habilidad de pararse por sí solo y 1 de 84 adquirió la habilidad de caminar ⁴⁸.
- Desenlace de supervivencia
 - Incluye: Cambio en la función pulmonar (hasta llegar a VM o muerte).
 - El GEG-Local consideró que no era factible realizar un metaanálisis de actualización.
 - Para estos desenlaces se contó con una RS reportando los hallazgos de 4 ensayos clínicos ⁴⁹.
 - El GEG-Local no consideró necesario actualizar las RS debido a que su búsquedas fue recientes (abril 2019)
 - Resumen de la evidencia:
 - Meylemans et al. no encontraron una diferencia significativa para ventilación permanente ni para muerte entre el grupo control y el grupo Nusinersen ⁴⁹.
- Ocurrencia de eventos adversos
 - Incluyen: EA serios, cefalea, pirexia, infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, vómitos, constipación.

-
- Se contó con los resultados expuestos de forma narrativa por cuatro RS ⁴⁶⁻⁴⁹.
 - El GEG-local no consideró factible realizar una nueva revisión sistemática o metaanálisis.
 - Resumen de la evidencia:
 - Albrechtsen et al. encontraron que la incidencia de efectos adversos serios fue mayor en el grupo placebo que en el que recibió tratamiento. También reportaron a la cefalea como el síntoma más frecuente ⁴⁶.
 - Darras et al. reportaron los EA más frecuentes a pirexia, infección del tracto respiratorio alto, nasofaringitis, vómitos, cefalea y constipación. De la misma manera, los efectos adversos serios fueron mayores para el placebo que para los tratados con Nusinersen.
 - Wadman et al. reportaron como efectos adversos proteinuria, hiponatremia, trombocitopenia, vasculitis, pirexia, vómitos, dolor de espalda y epistaxis; no encontrando diferencias para el grupo control y el grupo Nusinersen ⁴⁸.
 - Meylemans et al. reportaron una frecuencia similar de EA, tanto serios como no serios para el grupo en tratamiento y el grupo control ⁴⁹.

De la evidencia a la decisión

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

Prioridad del problema: El GEG-local consideró que

- Es una enfermedad que a la fecha no tiene una alternativa de tratamiento.
- Si los pacientes no se tratan siguen el curso natural de la enfermedad en la que requieren VM o muerte.
- El beneficio del tratamiento sería alterar este curso natural de la enfermedad sobre todo si se da precozmente o en presintomáticos.
- **Conclusión:** Es un problema prioritario

Efectos deseados: El GEG-Local consideró que:

- Lograr reducir el desenlace de uso de VM y/o muerte.
- En pacientes en etapas tempranas o presintomáticas de la enfermedad es en quienes se lograría los mayores beneficios clínicos.
- **Conclusión:** Los efectos deseados anticipados son moderados (**Calidad de la evidencia: Moderada**).

Efectos no deseados: El GEG-local consideró que:

- Los vómitos y la cefalea estarían más relacionados al procedimiento de administración del medicamento. Estos EA podrían reducirse o evitarse si la aplicación se realiza por profesionales entrenados en este tipo de administración.
- El resto de EA son no serios y podrían ser atribuibles a la propia enfermedad.
- **Conclusión:** Los efectos no deseados son pequeños (certeza muy baja)

Certeza de la evidencia: Se trata de enfermedades de muy baja prevalencia, donde los diseños de etiqueta abierta, no cegados ni aleatorizados serían justificados en su desarrollo. El GEG-local consideró que la certeza fue moderada.

Valores: El GEG-local consideró que

-
- Existe completa certidumbre de que el tratamiento debería lograr estos desenlaces: hitos motores, reducir discapacidad y prevención de ir a VM o muerte.
 - **Conclusiones:** No existe variabilidad ni incertidumbre importante.

Balance de efectos: El GEG-Local consideró que

- **Conclusiones:** El balance de efectos deseables y no deseables probablemente favorece la intervención.

Uso de recursos: El GEG-Local consideró que:

- Se trataría de un medicamento de muy alto costo:
 - Medio millón de dólares el primer año de tratamiento.
 - Trescientos mil dólares el segundo año de tratamiento.
 - El mejor balance entre costos generados y costos ahorrados se daría en pacientes altamente seleccionados, como aquellos pacientes que aún no se encuentran en VM o pacientes en etapas tempranas o presintomáticas. La elección de estos pacientes debería realizarse por un comité especializado de expertos.
 - El costo de la medicación podría equipararse al costo de la necesidad de VM permanente (1000 - 1500 dólares por día aproximadamente).
- **Conclusión:** Los costos requeridos son grandes.

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

Costo-efectividad: El GEG-Local consideró que:

- Lo ideal es tener evaluaciones de costo-efectividad en pacientes en etapas tempranas o presintomáticas de la enfermedad porque es en aquellos pacientes en quienes se logra los mayores beneficios clínicos.
- **Conclusión:** No se incluyeron estudios locales.

Equidad: El GEG-Local consideró que:

- Basado en criterios de justicia, y bajo la consideración de individualizar la elección de los pacientes para aquellos en quienes el beneficio es mayor (pacientes presintomáticos) y que los fondos para este tratamiento deberían administrarse desde fondos específicos para enfermedades raras.
- En términos de beneficio clínico este tipo de tratamiento el acceso a este medicamento mejoraría la equidad en salud para este tipo de pacientes.
- **Conclusión:** La equidad en salud aumentaría.

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

- Los padres podrían tener desconfianza por el tipo de administración intratecal de este medicamento.
- Sería importante mejorar la información que se le brinda a los familiares para mejorar la aceptabilidad para la administración de este medicamento.
- Es menos probable que los decisores en salud acepten su financiación a través de los mecanismos de seguro convencional.
- **Conclusión:** La intervención es probablemente aceptable.

Factibilidad: El GEG-Local consideró que:

- Existe experiencia internacional de la administración ambulatoria. Sin embargo, puede existir la necesidad de internamiento en casos complicados, con lo cual reduciría su factibilidad.
- La institución debería estar comprometida con mejorar la factibilidad para la administración de este medicamento.
- **Conclusión:** La Intervención probablemente es factible.

Dirección y fuerza de la recomendación:

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que la intervención Nusinersen en el balance riesgo beneficio favorece el beneficio, es potencialmente factible y aceptable para el tratamiento de pacientes con AME tipo 2. Por ello, el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** del uso de Nusinersen.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a los grandes costos requeridos, la presencia de efectos no deseados y la certeza moderada, se decidió asignarle una **recomendación condicional** a esta recomendación.

Recomendación:
Para pacientes con diagnóstico de AME tipo 2, se sugiere utilizar nusinersen. (Certeza: Moderada (⊕⊕⊕○)). Fuerza y dirección: Condicional a favor)

iv. Pregunta 6: En pacientes con AME, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con risdiplam?

Conceptos previos:

Risdiplam es una molécula pequeña de administración oral desarrollado por ROCHE, *PTC Therapeutics Inc.* y la Fundación para el Tratamiento de AME. Es un modificador de ensamble de la SMN2 y ha sido designado para tratar AME causado por mutación en el cromosoma 5q^{50,51}. Esta droga modifica el mecanismo de corte y empalme (*splicing*) que ocurre en el pre-ARN del gen SMN2, aumentan así la inclusión del exón 7 y como consecuencia la cantidad de proteína SMN funcional. La dosis recomendada es 0.2 mg/kg/día para pacientes de 2 meses a menores de 2 años, 0.25 mg/kg/día para pacientes de 2 años a más que pese menos de 20 kilos y 5 mg/día para pacientes de 2 años a más que pese 20 kilos o más⁵².

En la actualidad, existen 4 ensayos clínicos llevándose a cabo que evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento con Risdiplam. RAINBOWFISH evalúa una población de pacientes menores de 6 semanas de vida presintomáticos, FIREFISH evalúa una población de pacientes de 1 a 7 meses de vida con diagnóstico de AME tipo 1, SUNFISH evalúa una población de pacientes de 2 a 25 años con diagnóstico de AME tipo 2 o 3 y JEWELFISH evalúa una población de pacientes de 6 meses a 60 años con diagnóstico de AME tipo 1, 2 o 3 previamente tratados con cualquier fármaco. Actualmente se han presentado resultados iniciales de los ensayos clínicos FIREFISH y SUNFISH con conclusiones favorecedoras al tratamiento con Risdiplam, tal es así que en agosto del 2020 recibió la primera aprobación en USA para el tratamiento de AME en pacientes mayores de 2 meses y en el 2021 recibió la aprobación por la EMA⁵³.

Justificación de la pregunta:

En pacientes con el diagnóstico confirmado de AME es complicado definir cuál sería la mejor opción terapéutica y las vías de administración intratecal son difícil acceso. La vía oral es una clara ventaja en relación con la administración oral, en especial en pacientes con escoliosis en donde la vía intratecal puede ser de difícil acceso. Por ello, resulta importante conocer las propiedades de risdiplam respecto a su eficacia y seguridad en estos pacientes para tomar decisiones costo-efectivas y basadas en la evidencia.

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de GPC y RS publicadas como artículos científicos. Los términos de búsqueda se detallan en el **Anexo N°6**. No se encontraron GPC basadas en evidencia que respondan a la pregunta planteada ni RS.

Luego, se realizó una búsqueda de estudios primarios (detalles de búsqueda en **Anexo N°6**). El flujograma y la lista de estudios excluidos a texto completo se describen en el **Anexo N°6**. Finalmente, tras la evaluación a texto completo, se seleccionaron 3 estudios cuyas características se detallan a continuación ⁵⁴⁻⁵⁶.

Estudio	Diseño/número de participantes	Desenlaces evaluados
Darras, 2021 ⁵⁴	ECA/ 21 participantes con AME tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorder</i> (CHOP INTEND) score • <i>Hammersmith Infant Neurological Examination</i> (HINE) 2 score • Capacidad de sentarse sin apoyo- <i>Bayley Scale of Infant Development</i> (BSID) III • Supervivencia libre de evento (no requirieron VM permanente) • Requerimiento de hospitalización en cohorte de dosis alta • Concentración de proteína SMN • EA: pirexia, infección del trato respiratorio alto, tos, vómitos, diarrea, entre otros. • EA serios: neumonía, falla respiratoria aguda, distrés respiratorio, entre otros.
Day 2020 ⁵⁵	ECA/ 51 participantes con AME tipo 2 y 3	<ul style="list-style-type: none"> • Medición de la Función Motora 32 • Nivel de Proteína SMN • EA: pirexia, tos, vómitos, infección del tracto respiratorio, entre otros. • EA serios: neumonía, fractura de fémur, apendicitis, entre otros.
Chiriboga 2021 ⁵⁶	Ensayo clínico aleatorizado/ 174 participantes con AME tipo 1, 2 o 3 previamente tratados	<ul style="list-style-type: none"> • Nivel de Proteína SMN • EA: infección del tracto respiratorio alto, pirexia, cefalea, diarrea, nausea, entre otros • EA serios: neumonía, infección del tracto respiratorio bajo, infección del tracto respiratorio alto, falla respiratoria.

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

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
6.1	Pacientes con diagnóstico de AME tipo 1	Risdiplam	<ul style="list-style-type: none">• Incremento en el CHOP INTEND score• Incremento en el HINE -2 score• Capacidad para sentarse sin apoyo• Supervivencia libre de evento (no requirieron apoyo ventilatorio permanente)• Requerimiento de hospitalización• Concentración de proteína SMN• EA.• EA serios
6.2	Pacientes con diagnóstico de AME tipo 2 y 3	Risdiplam	<ul style="list-style-type: none">• Incremento en la Medición de la Función Motora 32• Concentración de proteína SMN• EA• EA serios

Resumen de la evidencia:

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

Se dividió la PICO en las siguientes SUB PICOS:

Pico 6.1: ¿debería usarse risdiplam para AME tipo 1?

- Desenlace de eficacia: incremento en el puntaje CHOP INTEND a los 24 meses de tratamiento
 - Para este desenlace se incluyó el estudio de Darras 2021⁵⁴
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:
 - La media basal de puntaje CHOP-INTED en el total de los pacientes con AME tipo 1 fue 24.0 (10.0 – 34.0).
 - De los 21 pacientes con diagnóstico de AME tipo 1, el 62% (13/21) obtuvieron un score \geq 40 puntos luego de 24 meses con tratamiento de Risdiplam.
 - De los 17 pacientes con AME tipo 1 en la cohorte de dosis alta de risdiplam (AUC0-24h,ss de 2000 ngh/mL), el 82% (14/17) obtuvieron un score \geq 40 puntos luego de 24 meses con tratamiento.
- Desenlace de eficacia: puntaje HINE-2 seguimiento a los 24 meses de tratamiento

-
- Para este desenlace se incluyó el estudio de Darras 2021 ⁵⁴
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:
 - La mediana basal de puntaje HINE-2 del total de los pacientes con AME tipo 1 fue 1.0 (0.0-3.0)
 - Los 17 pacientes con AME tipo 1 en la cohorte de dosis alta de Risdiplam (AUC0-24h,ss de 2000 ng/h/mL) siguieron alcanzando hitos del desarrollo motor: 77% de ellos lograron el control cefálico, 70% lograron rodar sobre sí mismo, 71% lograron sentarse y 30% lograron pararse
 - Desenlace de eficacia: Capacidad de sentarse sin apoyo evaluado con el ítem 22 del BSID-III subescala motora gruesa, seguimiento a los 24 meses
 - Para este desenlace se incluyó el estudio de Darras 2021 ⁵⁴
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:
 - De los 17 pacientes con AME tipo 1 en la cohorte de dosis alta de risdiplam (AUC0-24h,ss de 2000 ng/h/mL), el 59% (10/21) fueron capaces de sentarse sin apoyo por al menos 5 segundos.
 - Los 7 pacientes que lograron sentarse sin apoyo por al menos 5 segundos a los 12 meses conservaron su capacidad de sentarse hasta los 24 meses.
 - Desenlace de eficacia: Supervivencia libre de evento a los 24 meses de tratamiento.
 - Para este desenlace se incluyó el estudio de Darras 2021 ⁵⁴
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:
 - De los 17 pacientes con AME tipo 1 en la cohorte de dosis alta de risdiplam (AUC0-24h, ss de 2000 ng/h/mL), 88% (12/17) no requirieron apoyo ventilatorio permanente, como traqueostomía o BiPap \geq 16 horas por día continuas por > 3 semanas o intubación continua por > 3 semanas, en ausencia de, o luego de la resolución de un evento respiratorio agudo.
 - Desenlace de eficacia: Requerimiento de hospitalización a los 24 meses de seguimiento
 - Para este desenlace se incluyó el estudio de Darras 2021 ⁵⁴
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:

-
- De los 21 pacientes con AME tipo 1, el 29% (6/21) no requirieron hospitalización por más de una noche
 - De los 17 pacientes con AME tipo 1 en la cohorte de dosis alta de risdiplam (AUC0-24h, ss de 2000 ngh/mL), el 35% (6/17) no requirieron hospitalización durante más de una noche
 - Se presentó un total de 0.86 (0.61 – 1.18) hospitalización por paciente/año en la cohorte de dosis alta de Risdiplam (AUC0-24h, ss de 2000 ngh/mL)
 - Desenlace de eficacia: Concentración de proteína SMN en pacientes de la cohorte de dosis alta con seguimiento medio de 4 semanas
 - Para este desenlace se incluyó el estudio de Darras 2021 ⁵⁴
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:
 - En los 17 pacientes con AME tipo 1 en la cohorte de dosis alta de Risdiplam (AUC0-24h, ss de 2000 ngh/mL) se presentó un incremento de 2.1 veces (0.9 – 6.5) con respecto a los de valores basales de la proteína SMN
 - Desenlace de seguridad: eventos adversos relacionados a Risdiplam
 - Para este desenlace se incluyó el estudio de Darras 2021 ⁵⁴
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:
 - Todos los 21 pacientes con diagnóstico de AME tipo 1 presentaron al menos un EA.
 - 71% (15/21) de los pacientes presentaron pirexia.
 - 52% (11/21) de los pacientes presentaron infección del trato respiratorio alto.
 - 33% (7/21) de los pacientes presentaron tos.
 - 33% (7/21) de los pacientes presentaron vómitos.
 - 29% (6/21) de los pacientes presentaron diarrea.
 - No se encontró ningún evento oftalmológico asociado a Risdiplam en 24 meses de seguimiento.
 - Desenlace de seguridad: eventos adversos serios relacionados a risdiplam
 - Para este desenlace se incluyó el estudio de Darras 2021 ⁵⁴
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:

-
- De 21 pacientes con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal 1, 71% (15/21) presentaron al menos un EA serio.
 - 24% (5/21) de los pacientes presentaron neumonía.
 - 10% (2/21) de los pacientes presentaron falla respiratoria aguda.
 - 10% (2/21) de los pacientes presentaron distrés respiratorio.
 - Se presentaron 4 EA serios fatales:
 - En la cohorte de dosis alta de risdiplam (AUC0-24h, ss de 2000 ng/h/mL) se presentaron 2 eventos fatales:
 - (1) Paciente femenino de 7 meses de edad cuando fue enrolada, en el día 236 de seguimiento presentó un arresto cardiaco y falla respiratoria en concurrencia con ventilación nocturna (BiPAP por < 16 horas al día) en el contexto de sospecha de aspiración.
 - (2) Paciente femenino de 5 meses y 3 semanas cuando fue enrolada en el estudio, en el día 386 de seguimiento presentó infección del tracto respiratorio. En ausencia de fiebre y debido a su sintomatología moderada, la infante no fue hospitalizada y falleció luego de un día del inicio de los síntomas.
 - En la cohorte de dosis baja de risdiplam se presentó 1 evento fatal:
 - (3) Paciente femenino de 7 meses de edad cuando fue enrolada, en el día 5 de seguimiento presenta síntomas de infección respiratoria viral con desenlace fatal el día 21 debido a una complicación con atelectasia bilateral.
 - Hubo un desenlace fatal adicional en un infante aproximadamente 3.5 meses luego de discontinuar el tratamiento por petición de los padres.
 - (4) Paciente masculino con 3 meses y 3 semanas de edad cuando fue enrolado, que deja el tratamiento con Risdiplam el día 585 de seguimiento, presentó arresto cardiaco e hipoxia en el contexto de una neumonía aproximadamente 3.5 meses después.

De la evidencia a la decisión

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

Prioridad del problema

- Se trata de una enfermedad que a la fecha no tiene una alternativa de tratamiento.
- Si los pacientes no se tratan siguen el curso natural de la enfermedad en la que requieren ventilación mecánica o tienen por desenlace la muerte
- El beneficio del tratamiento se encuentra en alterar el curso natural de la enfermedad especialmente si se da precozmente o presintomáticos.
- **Conclusión:** El GEG-local consideró que el problema es una prioridad.

Efectos deseables: El GEG-Local consideró que:

- De 21 pacientes con AME-1, el 88% no requirieron apoyo ventilatorio permanente a los 24 meses de seguimiento.
- De los 21 pacientes con AME-1, el 62% obtuvieron un puntaje CHOP INTEND \geq 40 puntos luego de 24 meses de seguimiento
- De los 17 pacientes con AME tipo 1 en la cohorte de dosis alta, el 59% fueron capaces de sentarse sin apoyo por al menos 5 segundos
- En los 17 pacientes con AME tipo 1 en la cohorte de dosis alta de se presentó un incremento de 2.1 veces (0.9 – 6.5) con respecto a los de valores basales de la proteína SMN.
- **Conclusión:** En tratamiento con risdiplam presenta grandes efectos deseables (**Calidad de la evidencia: Muy Baja**).

Efectos indeseables: El GEG-local consideró que

- Todos los 21 pacientes con diagnóstico de AME tipo 1 presentaron al menos un EA como pirexia, infección del tracto respiratorio alto, tos, vómitos o diarrea, entre los más frecuentes.
- De 21 pacientes con diagnóstico de AME-1, 71% presentaron al menos un EA serio como neumonía, falla respiratoria aguda o distrés respiratorio, entre los más frecuentes
- Se presentaron 4 EA serios fatales
- **Conclusión:** La intervención presenta grandes efectos indeseables.

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

Valores: El GEG-local consideró que

- Los desenlaces estudiados son en su mayoría son críticos; sin embargo, podría haber incertidumbre sobre la permanencia en el tiempo de la eficacia de intervención.

-
- **Conclusión:** Probablemente no haya ninguna incertidumbre o variabilidad importante

Balance de efectos

- Los fallecimientos podrían ser eventos repentinos debidos a fallas cardiacas, infección respiratoria u otras, posiblemente más relacionadas a la enfermedad que al tratamiento.
- **Conclusión:** El GEG-Local consideró que el balance de efectos deseables y no deseables favorece la intervención.

Recursos requeridos

- Se tiene conocimiento que la intervención presenta un elevado costo.
- **Conclusión:** Los costos para el empleo de risdiplam como tratamiento son elevados

Equidad

- Podrían favorecer la equidad:
 - Basado en criterios de justicia, y bajo la consideración de individualizar la elección de los pacientes para aquellos en quienes el beneficio es mayor (pacientes presintomáticos) y que podrían existir fondos específicos para enfermedades raras.
 - En términos de beneficio clínico el acceso para este medicamento mejoraría la equidad en salud para este tipo de pacientes.
 - Mecanismos de uso compasivo también podrían favorecer el acceso.
- **Conclusión:** Varia

Aceptabilidad

- Los médicos tratantes sí aceptarían su uso en caso de que su financiamiento sea posible.
- Es menos probable que los decisores en salud acepten su financiación a través de los mecanismos de seguro convencional.
- **Conclusión:** La intervención es probablemente aceptada por los principales responsables.

Factibilidad

- Para los médicos. desde el punto de vista de aplicación y seguimiento sería factible.
- Las limitaciones para su aplicación serían de tipo económica y de financiamiento.
- **Conclusión:** La factibilidad de la intervención es variable

Dirección y fuerza de la recomendación

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró el uso de risdiplam, en el balance riesgo beneficio sería beneficiosa para el tratamiento de pacientes con AME tipo 1 en casos específicos, además de ser probablemente aceptable y con factibilidad variable. Por ello, el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** del uso de Risdiplam.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a la muy baja certeza, a los elevados costos para su empleo y la presencia de efectos indeseables, el GEG-Local decidió dar una **recomendación condicional** a esta intervención.

Recomendación:

6.1 En pacientes con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal tipo 1 se recomienda el uso de risdiplam como tratamiento. (Certeza: Muy Baja (⊕○○○). Fuerza y dirección: Condicional a favor)

Pico 6.2: ¿debería usarse risdiplam para AME tipo 2 o 3?

- Desenlace de eficacia: medición de la Función Motora 32 (MFM32) luego de 12 meses de seguimiento.
 - Para este desenlace se incluyó el estudio de Day 2020 ⁵⁵
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:
 - De los 30 pacientes con diagnóstico de AME tipo 2 o 3, el 63.3% (19/30) lograron una mejora ≥ 3 en MFM32 tras 12 meses de tratamiento con Risdiplam.
 - De los 17 del grupo de 2-11 años de pacientes con diagnóstico de AME tipo 2 o 3, el 76.5% (13/17) lograron una mejora ≥ 3 en MFM32.
 - De los 13 del grupo de 12-24 años de pacientes con diagnóstico de AME tipo 2 o 3, el 46.2% (6/13) lograron una mejora ≥ 3 en MFM32.
- Desenlace de eficacia: Concentración de proteína SMN.
 - Para este desenlace se incluyó el estudio de Day 2020 ⁵⁵
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.

-
- Resumen de la evidencia:
 - La mediana de los niveles de proteína SMN se duplicó en pacientes con AME de tipo 2 o 3 tratados con Risipilam, y este aumento se mantuvo a los 24 meses de seguimiento.
 - Desenlace de seguridad: EA relacionados a risdiplam
 - Para este desenlace se incluyó el estudio de Day 2020 ⁵⁵
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:
 - Se presentaron un total de 737 EA.
 - De 51 pacientes con AME tipo 2 o 3, 96% (49/51) de los pacientes presentaron al menos un EA.
 - Entre los EA, tenemos:
 - 55% de los pacientes presentaron pirexia.
 - 35% de los pacientes presentaron tos.
 - 33% de los pacientes presentaron vómitos.
 - 31% de los pacientes presentaron infección del tracto respiratorio alto.
 - No ha habido ningún EA relacionado al tratamiento que haya llevado a un paciente al retiro del ensayo o a la discontinuación del tratamiento.
 - Desenlace de seguridad: eventos adversos serios relacionados a risdiplam
 - Para este desenlace se incluyó el estudio de Day 2020 ⁵⁵
 - Se decidió por presentar los resultados de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:
 - De los 51 pacientes con AME tipo 2 o 3, 29% (15/51) presentaron al menos un EA serio.
 - Entre los EA serios más comunes tenemos:
 - 6% de los pacientes presentaron neumonía
 - 4% de los pacientes presentaron fractura de fémur
 - Así mismo, se presentó una sola ocurrencia de apendicitis, gastroenteritis, influenza, neumonía por Mycoplasma, entre otros.
 - No se reportaron EA fatales.

De la evidencia a la decisión

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

Prioridad del problema

- Se trata de una enfermedad que a la fecha no tiene una alternativa de tratamiento.
- Si los pacientes no se tratan, siguen el curso natural de la enfermedad en la que requieren VM o conllevan a la muerte.
- El beneficio del tratamiento sería alterar este curso natural de la enfermedad, sobre todo si se da precozmente o presintomáticos.
- **Conclusión:** El GEG-local consideró que el problema es una prioridad.

Efectos deseables

- De los 30 pacientes, el 63.3% lograron una mejora ≥ 3 en MFM32 tras 12 meses de tratamiento con risdiplam.
- La mediana de los niveles de proteína SMN se duplicó en pacientes con AME de tipo 2 o 3 tratados con Risdiplam.
- Incluyendo el reporte de SUNFISH parte 2: Función motora mejorada, actividades diarias mejorada y EA fatales no se han reportado ⁵⁷.
- Los resultados motores mejoran la funcionalidad del paciente. Estos resultados se contrastan con los controles quienes disminuyen su funcionalidad; sin embargo, las escalas utilizadas resultan complejas en cuanto a su interpretación e interpretación clínica, por lo que quedan dudas sobre las diferencias clínicas mínimamente importantes a tomar en cuenta.
- **Conclusión:** En tratamiento con risdiplam presenta moderados efectos deseables (**Calidad de la evidencia: Muy Baja**)

Efectos indeseables: El GEG-local consideró que

- De 51 pacientes con AME tipo 2 o 3, 96% de los pacientes presentaron al menos un EA como pirexia, tos, vómitos, infección del tracto respiratorio alto, entre los más frecuentes
- De los 51 pacientes con AME tipo 2 o 3, 29% presentaron al menos un EA serio como neumonía, fractura de fémur, entre otros.
- No se reportaron EA fatales.
- **Conclusión:** La intervención presenta pequeños efectos indeseables.

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

Valoración El GEG-local consideró que

- No se han reportado valoración de otros desenlaces críticos como SLE. Existen alguna pequeña proporción de pacientes de AME tipo II que podrían ir a VM, no se han reportado resultados para este tipo de pacientes.
- **Conclusión:** Probablemente no haya ninguna incertidumbre o variabilidad importante

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

Recursos requeridos

-
- Se tiene conocimiento que la intervención presenta un elevado costo.
 - **Conclusión:** Los costos para el empleo de Risdiplam como tratamiento son elevados

Equidad

- Podrían favorecer la equidad:
 - Basado en criterios de justicia, y bajo la consideración de individualizar la elección de los pacientes para aquellos en quienes el beneficio es mayor (pacientes presintomáticos) y que podrían existir fondos específicos para enfermedades raras.
 - En términos de beneficio clínico el acceso para este medicamento mejoraría la equidad en salud para este tipo de pacientes.
 - Mecanismos de uso compasivo también podrían favorecer el acceso.
- **Conclusión:** Varía

Aceptabilidad

- Los médicos tratantes sí aceptarían su uso en caso de que su financiamiento sea posible.
- Es menos probable que los decisores en salud acepten su financiación a través de los mecanismos de seguro convencional.

Conclusión: La intervención es probablemente aceptada por los principales responsables

Factibilidad

- Para los médicos. desde el punto de vista de aplicación y seguimiento sería factible.
- Las limitaciones para su aplicación serían de tipo económica y de financiamiento.
- **Conclusión:** La factibilidad de la intervención es variable

Dirección y fuerza de la recomendación

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró el uso de Risdiplam, en el balance riesgo beneficio favorece el beneficio, es potencialmente aceptable y de factibilidad variable para el tratamiento de pacientes con AME tipo 2 y 3 en casos específicos. Por ello, el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** del uso de Risdiplam.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a que la certeza es muy baja, a los costos elevados y la presencia de efectos indeseables, el GEG-Local decidió dar una **recomendación condicional** a esta intervención.

Recomendación:

6.2 En pacientes con diagnóstico de la AME tipo 2 y 3 se recomienda el uso de risdiplam como tratamiento. (Certeza: Muy Baja (⊕○○○)). Fuerza y dirección: Condicional a favor)

v. Pregunta 7: En pacientes con diagnóstico de AME, ¿el tratamiento con zolgensma es seguro y efectivo?

Conceptos previos:

Onasemnogene abeparvovec (zolgensma®) fue desarrollado por AveXis, una compañía de Novartis, y se constituyó como la primera terapia genética aprobada (en mayo del 2019) para el tratamiento de AME en los Estados Unidos^{58,59}. Además, en el 2020 fue aprobada por la EMA⁶⁰. Es indicada en pacientes pediátricos menores de 2 años con mutaciones bialélicas en el gen SMN1. La dosis recomendada es de 1.1×10^{14} genomas del vector por kilo de peso (vg/kg), administrado como dosis única endovenosa en una infusión por 60 minutos⁵⁸.

Zolgensma® consiste en el uso del vector viral adeno-asociado subtipo 9 (AAV9) que contiene en su interior el gen codificante del SMN con el control de un potenciador de citomegalovirus/promotor híbrido de beta actina^{58,61}. Esto induce la expresión de la proteína SMN en motoneuronas y tejidos periféricos, lo cual puede contrarrestar los efectos de la AME tal y como se ha observado en modelos murinos⁶²⁻⁶⁴.

Justificación de la pregunta:

En pacientes con el diagnóstico confirmado de AME es importante definir cuál sería la mejor opción terapéutica. Por ello, resulta importante conocer las propiedades de Zolgensma® respecto a su eficacia y seguridad en estos pacientes para tomar decisiones costo-efectivas y basadas en la evidencia.

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
7	Pacientes con diagnóstico de AME	Zolgensma	- Incremento en el puntaje CHOP INTEND - Hito del desarrollo alcanzado: deglución - Hito del desarrollo alcanzado: sedestación - Elevación de transaminasas - Eventos adversos serios relacionados a zolgensma - Fiebre/pirexia

Búsqueda de RS:

Se realizó una búsqueda de GPC y RS publicadas como artículos científicos. Los términos de búsqueda se detallan en el **Anexo N°6**. Sin embargo, no se encontraron guías clínicas basadas en evidencia que respondan a la pregunta planteada ni RS.

Luego, se realizó una búsqueda de estudios primarios (detalles de búsqueda en **Anexo N°6**). El flujograma y la lista de estudios excluidos a texto completo se describen en el **Anexo N°6**. Finalmente, tras la evaluación a texto completo, se seleccionaron 3 estudios cuyas características se detallan a continuación.

Estudio	Diseño/número de participantes	Desenlaces evaluados
Waldrop, 2020 ⁶⁵	Cohorte, 21 participantes	- Puntaje CHOP INTEND. - Hitos del desarrollo: deglución, sedestación - Elevación de transaminasas -Fiebre/pirexia
Mendell, 2017 ⁶⁶	ECA, 15 participantes	- Puntaje CHOP INTEND - Hitos del desarrollo: deglución, sedestación - Elevación de transaminasas - EA serios relacionados a Zolgensma - Fiebre/pirexia
Chand, 2020 ⁶⁷	Cohorte, 101	- Elevación de transaminasas - EA serios relacionados a Zolgensma

Se realizó la evaluación de riesgo de sesgo mediante el instrumento ROBINS-I TOOL (**Anexo N°7**).

Resumen de la evidencia:

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

PICO 7:

- Desenlace de eficacia: incremento en el puntaje CHOP INTEND (incremento promedio de puntos al mes y a los tres meses)
 - Para este desenlace se incluyeron 2 estudios. Un estudio de cohorte ⁶⁵ y un ensayo clínico ⁶⁶.
 - Se decidió por presentar los resultados de ambos estudios de forma narrativa.
 - Resumen de la evidencia:
 - En un estudio de 10 participantes, el incremento promedio al mes de tratamiento fue de 4.7 puntos con una DE de 3.97. En el otro estudio con 12 participantes, el incremento promedio al mes fue de 9.8 puntos.
 - En un estudio con 5 participantes evaluados, el incremento promedio a los 3 meses de tratamiento fue de 7 puntos con una DE de 8.72. En el otro trabajo con 12 participantes, el incremento promedio fue de 15.4.
- Desenlace de eficacia: hito del desarrollo alcanzado: deglución/sedestación
 - Para este desenlace se incluyeron 2 estudios. Un estudio de cohorte ⁶⁵ y un ensayo clínico ⁶⁶.

-
- Se decidió realizar un metaanálisis de estos dos estudios donde se valoró la proporción de pacientes que lograron el hito del desarrollo (deglución o sedestación).
 - Resumen de la evidencia:
 - Se realizó un metaanálisis de ambos estudios donde se obtuvo una tasa de éxito general de 87.82% (IC 95% 72.92 – 102.71) para deglución y 83.11% (IC 95% 68.67 – 97.58) para sedestación.
 - Por tratarse de dos estudios, la heterogeneidad no pudo ser calculada.
 - Desenlace de seguridad: elevación de transaminasas
 - Para este desenlace se analizaron los 3 estudios.
 - Se decidió realizar un metaanálisis donde se valoró la proporción de pacientes que presentaron niveles elevados de transaminasas durante el tratamiento con Zolgensma.
 - Resumen de la evidencia:
 - Se realizó un metaanálisis de los 3 estudios (n=136) donde se obtuvo una proporción de elevación de transaminasas de 67.44% (IC95% 35.56 – 99.31).
 - Se observó elevada heterogeneidad entre los estudios con un I² de 93.12%.
 - Desenlace de seguridad: EA serios relacionados a zolgensma
 - Para este desenlace se analizaron 2 estudios: un estudio de cohorte ⁶⁷ y un ensayo clínico ⁶⁶.
 - Se decidió realizar un metaanálisis de ambos estudios donde se valoró la proporción de pacientes que desarrollaban EA serios relacionados a Zolgensma (incluye elevación de transaminasas >10 veces el valor normal y vómitos).
 - Resumen de la evidencia:
 - Se realizó un metaanálisis de los 2 estudios donde se obtuvo una proporción eventos serios relacionados a Zolgensma de 11.83% (IC 95% 5.88 – 17.77).
 - Por tratarse de dos estudios, la heterogeneidad no pudo ser calculada.
 - Desenlace de seguridad: fiebre/pirexia
 - Para este desenlace se analizaron 2 estudios: un estudio de cohorte ⁶⁷ y el ensayo clínico ⁶⁶.

-
- Se decidió por realizar un metaanálisis de ambos donde se valoró la proporción de pacientes que presentaron fiebre/pirexia durante el tratamiento con Zolgensma.
 - Resumen de la evidencia:
 - Se realizó un metaanálisis de los dos estudios donde se obtuvo una proporción de fiebre/pirexia de 45.42% (IC 95% 28.47 – 62.37).
 - Por tratarse de dos estudios, la heterogeneidad no pudo ser calculada

De la evidencia a la decisión:

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

Prioridad del problema: El GEG-local consideró que la AME es una enfermedad que a la fecha no tiene una alternativa de tratamiento. Además, si los pacientes no se tratan siguen el curso natural de la enfermedad en la que requieren ventilación mecánica o muerte. El beneficio del tratamiento sería alterar el curso natural de la enfermedad sobre todo si se da precozmente o en presintomáticos.

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

Efectos deseables: El GEG-local consideró que los efectos deseables anticipados son grandes. Adicionalmente hay reportes del estudio SPRINT y RESTORE donde se aprecia beneficio en el requerimiento de apoyo ventilatorio, en el logro de hitos motores y en la función motora ^{68,69}.

Efectos no deseables: El GEG-local consideró que los efectos no deseables anticipados son moderados.

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

Valores: La mayoría de los desenlaces estudiados son críticos. Sin embargo, podría haber incertidumbre sobre si la eficacia permaneciera en el tiempo. Además, los datos reportan que luego de 5 a 6 años de seguimiento de la aplicación del tratamiento hasta un 50% necesitan soporte ventilatorio ⁶⁶.

Conclusión: El GEG-local consideró que posiblemente existió incertidumbre importante o variabilidad en cuanto a la valoración de los resultados principales.

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

Recursos requeridos: Se trata de un medicamento de muy alto costo.

Conclusión: El GEG-local consideró que para utilizar este medicamento los requisitos de recursos (costos) implican altos costos.

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

Análisis costo efectividad: No se incluyeron estudios.

Equidad: El GEG-local consideró que podrían favorecer la equidad: basado en criterios de justicia, y bajo la consideración de individualizar la elección de los pacientes para aquellos en quienes el beneficio es mayor (pacientes presintomáticos) y que podrían existir fondos específicos para enfermedades raras. También, mecanismos de uso compasivo y considerar el beneficio clínico.

Conclusión: El GEG-local consideró que el impacto en la equidad sanitaria varía.

Aceptabilidad de los profesionales y decisores en salud: El GEG-local consideró que los médicos tratantes sí aceptarían su uso en caso de que su financiamiento sea posible. También, que es menos probables que los decisores en salud acepten su financiación a través de los mecanismos de seguro convencional.

Conclusión: El GEG-local consideró que la aceptabilidad por los principales responsables varía.

Factibilidad: El GEG-local consideró que, para los médicos, desde el punto de vista de aplicación y seguimiento sería factible. También que las limitaciones para su aplicación serían de tipo económica y de financiamiento.

Conclusión: La intervención es probablemente factible.

Dirección y fuerza de la recomendación

- **Dirección de la recomendación:** El GEG-Local consideró que el uso de zolgensma en el balance riesgo beneficio favorece el beneficio, su aceptabilidad es variable y es probablemente factible. Por ello, el GEG-Local decidió dar una **recomendación a favor** del uso de Zolgensma en pacientes con AME tipo 1 presintomáticos.
- **Fuerza de la recomendación:** Debido a que la certeza es muy baja y a los altos costos, el GEG-Local decidió dar una **recomendación condicional** a esta intervención.

Recomendación:

Para pacientes con AME tipo 1 presintomáticos, con la evidencia actual, una recomendación a favor o en contra del uso de zolgensma requiere una decisión a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada. (Certeza: Muy baja (⊕○○○)). Fuerza y dirección: Condicional a favor).

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una validez de tres a cinco años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo con la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VII. Plan de evaluación y monitoreo de la Guía de Práctica Clínica

Tema	Indicador	Numerador	Denominador	Valor esperado
Tamizaje	Proporción de personas con sospecha clínica de AME donde se use la electromiografía	Personas con sospecha clínica de AME en los que se haya usado la electromiografía y VC	Total de personas con sospecha clínica de AME	≥ 80%
Diagnóstico	Proporción de personas diagnosticadas de AME usando PCR	Personas diagnosticadas de AME en los que se hayan usado PCR	Total de personas con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME	≥ 50%
Diagnóstico	Proporción de personas diagnosticadas de AME usando MLPA.	Personas diagnosticadas de AME en los que se hayan usado MLPA	Total de personas con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME	≥ 50%
Diagnóstico	Proporción de personas diagnosticadas de AME usando secuenciamiento del gen SMN1	Personas diagnosticadas de AME en los que se hayan usado Secuenciamiento del gen SMN1	Total de personas con resultados negativos de PCR o MLPA en quienes persista la sospecha clínica y/o de EMG para AME	≥ 50%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de AME que recibieron Nusinersen	Personas diagnosticadas de AME que hayan recibido Nusinersen	Total de personas diagnosticadas de AME que cumplan criterios evaluados por comité de experto	≥ 25%
Tratamiento	Proporción de personas diagnosticadas de AME que recibieron Risdiplam	Personas diagnosticadas de AME que hayan recibido Risdiplam	Total de personas diagnosticadas de AME que cumplan criterios evaluados por comité de experto	≥ 25%

VIII. Referencias Bibliográficas

1. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: A timely review. *Arch Neurol*. 2011;68(8):979-984. doi:10.1001/archneurol.2011.74
2. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy — insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(12):706-715. doi:10.1038/s41582-020-00413-4
3. Prior TW, Leach M, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. In: Adam M, Ardinger H, Pagon R, eds. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed May 17, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1352/>
4. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of >72 400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(1):27-32. doi:10.1038/ejhg.2011.134
5. Pearn J. Incidence, prevalence, and gene frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet*. 1978;15(6):409-413. doi:10.1136/jmg.15.6.409
6. Sangaré M, Hendrickson B, Sango HA, et al. Genetics of low spinal muscular atrophy carrier frequency in sub-Saharan Africa. *Ann Neurol*. 2014;75(4):525-532. doi:10.1002/ana.24114
7. Cusin V, Clermont O, Gérard B, Chantreau D, Elion J. Prevalence of SMN1 deletion and duplication in carrier and normal populations: implication for genetic counselling. *J Med Genet*. 2003;40(4):39. doi:10.1136/jmg.40.4.e39
8. Vorster E, Essop FB, Rodda JL, Krause A. Spinal Muscular Atrophy in the Black South African Population: A Matter of Rearrangement? *Front Genet*. 2020;11. doi:10.3389/fgene.2020.00054
9. Congreso de la República del Perú. *Ley N° 29698: Ley Que Declara de Interés Nacional y Preferente Atención El Tratamiento de Personas Que Padecen Enfermedades Raras o Huérfanas.*; 2011. Accessed May 17, 2021. https://www.minsa.gob.pe/erh/documentos/Ley_29698.pdf
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:4008. doi:10.1136/bmj.j4008
11. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343(7829). doi:10.1136/bmj.d5928
12. Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Accessed December 19, 2020. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
13. Whiting PF, Rutjes AWS, Westwood ME, et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155(8):529-536. doi:10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009
14. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. *Evid Based Med*. 2018;23(2):60-63. doi:10.1136/bmjebm-2017-110853

-
15. Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation - Determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):726-735. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.02.003
 16. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-846. doi:10.1016/j.ncl.2015.07.004
 17. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: Diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle and Nerve*. 2015;51(2):157-167. doi:10.1002/mus.24497
 18. Mamic I, Bach-Rojecky L. Spinal muscular atrophy. *Farm Glas*. 2020;76(7-8):449-468. doi:10.4103/2348-8832.191584
 19. Mills KR. The basics of electromyography. *Neurol Pract*. 2005;76(2):32-35. doi:10.1136/jnnp.2005.069211
 20. Castiglioni C, Levicán J, Rodillo E, et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *Rev Med Chil*. 2011;139(2):197-204. doi:10.4067/S0034-98872011000200009
 21. Preston DC, Shapiro BE. *Electromyography and Neuromuscular Disorders : Clinical-Electrophysiologic-Ultrasound Correlations*. Fourth edi. Elsevier; 2020.
 22. Parano E, Fiumara A, Falsaperla R, Pavone L. A clinical study of childhood spinal muscular atrophy in Sicily: a review of 75 cases. *Brain Dev*. 1994;16(2):104-107. doi:10.1016/0387-7604(94)90043-4
 23. Lewelt A, Krossschell KJ, Scott C, et al. Compound muscle action potential and motor function in children with spinal muscular atrophy. *Muscle and Nerve*. 2010;42(5):703-708. doi:10.1002/mus.21838
 24. Hausmanowa-petrusewicz I, Karwanska A. Electromyographic findings in different forms of infantile and juvenile proximal spinal muscular atrophy. 1986;(January):37-46.
 25. Shawky RM, El-Sayed NS. Clinico-epidemiologic characteristics of spinal muscular atrophy among Egyptians. *Egypt J Med Hum Genet*. 2011;12(1):25-30. doi:10.1016/j.ejmhg.2011.02.015
 26. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, et al. Baseline results of the NeuroNEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(2):132-145. doi:10.1002/acn3.283
 27. Huppertz HJ, Disselhorst-Klug C, Silny J, Rau G, Heimann G. Diagnostic yield of noninvasive high spatial resolution electromyography in neuromuscular diseases. *Muscle and Nerve*. 1997;20(11):1360-1370. doi:10.1002/(SICI)1097-4598(199711)20:11<1360::AID-MUS3>3.0.CO;2-8
 28. Farrar MA, Vucic S, Lin CSY, et al. Dysfunction of axonal membrane conductances in adolescents and young adults with spinal muscular atrophy. *Brain*. 2011;134(11):3185-3197. doi:10.1093/brain/awr229
 29. Moosa A, Dubowitz V. Motor nerve conduction velocity in spinal muscular atrophy of childhood. *Arch Dis Child*. 1976;51(12):974-977. doi:10.1136/adc.51.12.974
 30. Chen X, Sanchis-Juan A, French CE, et al. Spinal muscular atrophy diagnosis and carrier screening from genome sequencing data. *Genet Med*. 2020;22(5):945-953. doi:10.1038/s41436-020-0754-0

-
31. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. *J Pediatr.* 2017;190:124-129.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.06.042
 32. Ar Rochmah M, Harahap NIF, Niba ETE, et al. Genetic screening of spinal muscular atrophy using a real-time modified COP-PCR technique with dried blood-spot DNA. *Brain Dev.* 2017;39(9):774-782. doi:10.1016/j.braindev.2017.04.015
 33. Kato N, Sa'Adah N, Ar Rochmah M, et al. SMA screening system using dried blood spots on filter paper: Application of COP-PCR to the SMN1 deletion test. *Kobe J Med Sci.* 2014;60(4):E78-E85.
 34. Godinho FM de S, Bock H, Gheno TC, Saraiva-Pereira ML. Molecular analysis of spinal muscular atrophy: A genotyping protocol based on TaqMan® real-time PCR. *Genet Mol Biol.* 2012;35(4 SUPPL.):955-959. doi:10.1590/S1415-47572012000600010
 35. Liu Z, Zhang P, He X, et al. New multiplex real-time PCR approach to detect gene mutations for spinal muscular atrophy. *BMC Neurol.* 2016;16(1):1-12. doi:10.1186/s12883-016-0651-y
 36. Rashnonejad A, Onay H, Atik T, et al. Molecular genetic analysis of survival motor neuron gene in 460 Turkish cases with suspicious spinal muscular atrophy disease. *Iran J Child Neurol.* 2016;10(4):30-35. doi:10.22037/ijcn.v10i4.10943
 37. Simsek M, Al-Bulushi T, Shanmugakonar M, Al-Barwani HS, Bayoumi R. Allele-Specific Amplification of Exon 7 in the Survival Motor Neuron (SMN) Genes for Molecular Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy. *Genet Test.* 2003;7(4):325-327. doi:10.1089/109065703322783699
 38. Pieri DC, Nogueira JDA, Marques-dias MJ. A Duplex Allele-Specific Amplification PCR. 2009;13(2):205-208.
 39. Zhang X, Wang B, Zhang L, et al. Accurate diagnosis of spinal muscular atrophy and 22q11.2 deletion syndrome using limited deoxynucleotide triphosphates and high-resolution melting. *BMC Genomics.* 2018;19(1):1-7. doi:10.1186/s12864-018-4833-4
 40. Chen WJ, Dong WJ, Lin XZ, et al. Rapid diagnosis of spinal muscular atrophy using high-resolution melting analysis. *BMC Med Genet.* 2009;10:4-7. doi:10.1186/1471-2350-10-45
 41. Li L, Zhou WJ, Fang P, et al. Evaluation and comparison of three assays for molecular detection of spinal muscular atrophy. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(3):358-367. doi:10.1515/cclm-2016-0275
 42. Wang CC, Chang JG, Ferrance J, et al. Quantification of SMN1 and SMN2 genes by capillary electrophoresis for diagnosis of spinal muscular atrophy. *Electrophoresis.* 2008;29(13):2904-2911. doi:10.1002/elps.200700799
 43. Scarciolla O, Stuppia L, De Angelis MV, et al. Spinal muscular atrophy genotyping by gene dosage using multiple ligation-dependent probe amplification. *Neurogenetics.* 2006;7(4):269-276. doi:10.1007/s10048-006-0051-3
 44. Cao YY, Zhang WH, Qu YJ, et al. Diagnosis of spinal muscular atrophy: A simple method for quantifying the relative amount of survival motor neuron gene 1/2 using sanger DNA sequencing. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(24):2921-2929. doi:10.4103/0366-6999.247198
 45. Neil EE, Bisaccia EK. Nusinersen: A novel antisense oligonucleotide for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019;24(3):194-203.

doi:10.5863/1551-6776-24.3.194

46. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy – A systematic review. *Dan Med J*. 2020;67(9):1-12.
47. Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, et al. An Integrated Safety Analysis of Infants and Children with Symptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA) Treated with Nusinersen in Seven Clinical Trials. *CNS Drugs*. 2019;33(9):919-932. doi:10.1007/s40263-019-00656-w
48. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(1). doi:10.1002/14651858.CD006282.pub5
49. Meylemans A, De Bleecker J. Current evidence for treatment with nusinersen for spinal muscular atrophy: a systematic review. *Acta Neurol Belg*. 2019;119(4):523-533. doi:10.1007/s13760-019-01199-z
50. Ratni H, Scalco RS, Stephan AH. Risdiplam, the First Approved Small Molecule Splicing Modifier Drug as a Blueprint for Future Transformative Medicines. *ACS Med Chem Lett*. Published online 2021. doi:10.1021/acsmchemlett.0c00659
51. Singh RN, Ottesen EW, Singh NN. The First Orally Deliverable Small Molecule for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *Neurosci Insights*. 2020;15. doi:10.1177/2633105520973985
52. Dhillon S. Risdiplam: First Approval. *Drugs*. 2020;80(17):1853-1858. doi:10.1007/s40265-020-01410-z
53. Sergott RC, Amorelli GM, Baranello G, et al. Risdiplam treatment has not led to retinal toxicity in patients with spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(1):54-65. doi:10.1002/acn3.51239
54. Darras BT, Baranello G, Day JW, et al. FIREFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam in infants with Type 1 spinal muscular atrophy (SMA). 2021;(March 2020):2020-2021.
55. Day JW, Annoussamy M, Baranello G, et al. SUNFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with Type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA). 2020;(October):24-25.
56. Chiriboga C, Bruno C, Day JW, et al. JEWELFISH: Safety and Pharmacodynamic Data in Non-Naïve Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA) Receiving Treatment with Risdiplam (RG7916) (772). *Neurology*. 2020;94(15 Supplement):2021. https://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/772
57. Oskoui M, Day JW, Deconinck N, et al. SUNFISH Part 2: 24-month efficacy and safety of risdiplam in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA). Published 2020. Accessed May 11, 2021. <https://medically.gene.com/global/en/unrestricted/neuroscience/MDA-2021/mda-2021-presentation-oskoui-sunfish-part-2-24-month-ef.html>
58. Food and Drug Administration. *ZOLGENSMA (Onasemnogene Apeparvovec-Xioi): US Prescribing Information*.; 2019. Accessed March 28, 2021. <https://www.fda.gov/media/126109/download>
59. Food and Drug Administration. FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant

mortality. doi:10.31525/cmr-14804fb

60. European Medicines Agency. Zolgensma: onasemnogene abeparvovec. Published 2020. Accessed June 6, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>
61. National Institute for Health Research. *AVXS-101 for Spinal Muscular Atrophy.*; 2018. Accessed March 28, 2021. <http://www.io.nihr.ac.uk/report/avxs-101-for-spinal-muscular-atrophy/>
62. Valori CF, Ning K, Wyles M, et al. Systemic delivery of scAAV9 expressing SMN prolongs survival in a model of spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med.* 2010;2(35). doi:10.1126/scitranslmed.3000830
63. Foust KD, Nurre E, Montgomery CL, Hernandez A, Chan CM, Kaspar BK. Intravascular AAV9 preferentially targets neonatal neurons and adult astrocytes. *Nat Biotechnol.* 2009;27(1):59-65. doi:10.1038/nbt.1515
64. Dominguez E, Marais T, Chatauret N, et al. Intravenous scAAV9 delivery of a codon-optimized SMN1 sequence rescues SMA mice. *Hum Mol Genet.* 2011;20(4):681-693. doi:10.1093/hmg/ddq514
65. Waldrop MA, Karingada C, Storey MA, et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy: Safety and early outcomes. *Pediatrics.* 2020;146(3). doi:10.1542/PEDS.2020-0729
66. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713-1722. doi:10.1056/nejmoa1706198
67. Chand D, Mohr F, McMillan H, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol.* 2021;74(3):560-566. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.001
68. Pre-Symptomatic Study of Intravenous Onasemnogene Abeparvovec-xioi in Spinal Muscular Atrophy (SMA) for Patients With Multiple Copies of SMN2 (SPR1NT). Accessed April 30, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099>
69. Finkel RS, Day JW, De Vivo DC, et al. RESTORE: A Prospective Multinational Registry of Patients with Genetically Confirmed Spinal Muscular Atrophy - Rationale and Study Design. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):145-152. doi:10.3233/JND-190451