

Lineamientos técnicos para la atención de pacientes con atrofia muscular espinal 5q (AME-5q)

Octubre de 2025



Guillermo Alfonso Jaramillo Martínez
Ministro de Salud y Protección Social

Luis Alberto Martínez Saldarriaga
Viceministro de Protección Social

Jaime Hernán Urrego Rodríguez
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

Rodolfo Enrique Salas Figueroa
Secretario General

John Edison Betancur Romero
Director Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del
Aseguramiento en Salud

Claudia Marcela Vargas Peláez
Directora Medicamentos y Tecnologías en Salud

Julio César Cubillos Álvarez
Subdirector de Beneficios en Aseguramiento

Sandra Milena Acevedo Pérez
Líder técnico MSPS
Adriana María Robayo García
Directora Ejecutiva

Luz Mery Barragán González
Subdirectora General y de Operaciones

Kelly Patricia Estrada Orozco
Gerente Técnica

Jefferson Antonio Buendía
Coordinador de la Unidad de Síntesis

Javier Salamanca Rincón
Jefe de Gestión del Riesgo, Calidad y Proyectos

Sandra Johanna Echeverry Coral
Epidemióloga líder del proyecto



**Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud**
Evidencia que promueve confianza

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011 y adscrita al Ministerio de Salud y Protección Social de conformidad con el artículo 160 de la Ley 2294 de 2023 "por medio de la cual se expide el Plan Nacional de Desarrollo 2022-2026".

Su misión es contribuir al desarrollo de mejores prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, producidas con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MINCIENCIAS, antes Colciencias), el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), el Instituto Nacional de Salud (INS), la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC).

Autores

Echeverry Coral, Sandra Johanna. Bacterióloga y Laboratorista Clínica, Esp. Bioquímica Clínica. MSc. Epidemiología. Unidad de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Rojas Sánchez, Lyda Zoraya. Enfermera, Esp. Evaluación Económica en Salud, MSc Epidemiología, Doctora en Metodología de la Investigación Biomédica y Salud Pública. Unidad de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Duque Caballero, Vladimir. Bacteriólogo, Mgr. Epidemiología. Unidad de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Restrepo Cardona, Catalina. Química Farmacéutica, Esp. Estadística. Unidad de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Segura Sandino, Diana Marcela. Química Farmacéutica, Esp. Economía y Gestión de Salud. Unidad de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Pardo Cardozo, Nathalia Andrea. Médica Cirujana, Esp. Neurología pediátrica, Mgr. Educación Médica, Entrenamiento en enfermedades Neuromusculares. Asociación Colombiana de Neurología Infantil (ASCONI).

Bolaños Almeida, Carlos Ernesto. Médico y Cirujano, Esp. Neurología Pediátrica, MSc. Fisiología y Medicina del Sueño, MSc. Enfermedades Metabólicas Hereditarias, MSc. Neurometabolismo y Biología Celular para Clínicos.

Baquero Montoya, Carolina. Médica y Cirujana. Esp. Pediatría, MSc. Condicionantes Genéticos, Metabólicos y Nutricionales del Crecimiento y Desarrollo. Doctora Genética Médica.

Maradei Anaya. Silvia Juliana. Médica y cirujana. Magíster en genética médica. Candidata a PhD en Ciencias biomédicas.

Castellar Leones, Sandra Milena. Médica y cirujana. Especialista en medicina física y rehabilitación.

Ruiz Ospina, Edicson. Médico y cirujano. Especialista en medicina física y rehabilitación.

Villamil Osorio, Milena. Médica y cirujana. Especialista en epidemiología. Especialista en pediatría. Especialista en neumología pediátrica.

Medina Solano, Carlos Humberto. Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Especialista en pediatría. Magíster en genética humana. Magíster en bioestadística y bioinformática. Magíster en enfermedades metabólicas hereditarias.

Sánchez, Óscar Darío. Médico y cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Fellowship en enfermedades neuromusculares.

Peña Preciado, Martha. Médica y cirujana. Especialista en neurología.

Cala Erazo, Juan Camilo. Médico y cirujano. Especialista en psiquiatría. Subespecialista en psiquiatría de niños y adolescentes.

Expertos participantes

Moreau Roquett, Naily del Claret. Médica y cirujana. Especialista en medicina interna. Asociación Colombiana de Medicina Interna.

Acevedo Moreno, Luisa Fernanda. Médica de gestión clínica y de centros de cuidado. Asociación Colombiana de Medicina Interna.

Mejía, Luz Marina. Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Intensivista y jefe del servicio de pediatría. Asociación Colombiana de Medicina Interna.

Salcedo, María Claudia. Médica y cirujana. Especialista en medicina física y rehabilitación. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto. Instituto Roosevelt.

Forero Díaz, John Jairo. Médico cirujano. Especialista en medicina física y rehabilitación. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto Roosevelt.

Gómez Torres, Viviana Andrea. Directora de calidad. Instituto Roosevelt.

Torres Jara, William Camilo. Médico y cirujano. Magíster en genética humana. Instituto Roosevelt.

Cediel Echeverry, Mónica. Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto. Instituto Roosevelt.

Sánchez, Óscar Dario. Médico y cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Fellowship en enfermedades neuromusculares.

Hernández Anduray, Jackeline Marisol. Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología. Instituto Roosevelt. Instituto Roosevelt.

Nossa Almanza, Sergio Alejandro. Médico y cirujano. Especialista en traumatología y ortopedia infantil. Instituto Roosevelt.

Higuera Carrillo, Michelle Melissa. Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en gastroenterología y hepatología pediátrica. Magíster en educación. Magíster en nutrición humana. Colegio Colombiano de Gastroenterología hepatología y nutrición pediátrica

Soto Peña, Diana Pilar. Fisioterapeuta. Máster en gestión de la calidad y excelencia de las organizaciones. Experta independiente.

Acevedo Espitia, María Isabel. Presidente de FAMECOL. Madre de dos hijas con AME. FAMECOL

Arregocés Castillo, Leonardo. Médico y cirujano. Asesor de FAMECOL. FAMECOL.

Moreano Acevedo, Mariana. Paciente con AME.

Fuerza ampliada

Lara Sánchez. Andrea Johanna. Politóloga. Esp. Estado, política públicas y desarrollo. MSc. Gestión Pública. Jefatura de Métodos Cualitativos e Investigación Social. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Torres García, Fanny Emelina. Administradora de empresas. Jefatura de Métodos Cualitativos e Investigación Social. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Revisores del Ministerio de salud y Protección Social

Acevedo Pérez, Sandra Milena. Química Farmacéutica, Esp. Epidemiología Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Saavedra González, Alida Marlén. Médica, Esp. Administración hospitalaria, Esp. Auditoria de la calidad de los servicios de salud. Dirección de Regulación de Ministerio de Salud y Protección Social.

D'Pino Franco, María Cristina. Química Farmacéutica, MSc. (c) Economía. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Builes Gutiérrez, Aida Maired. Médica, Esp. Epidemiología, Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Avellaneda Lozada, Paola Astrid. Economista, Esp. Economía y Gestión en Salud Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Múnера Restrepo, Laura Milena. Enfermera, Mgr. Salud Mental. Oficina de Calidad. Ministerio de Salud y Protección Social.

Vallejo, Michael. Médico. Esp. Epidemiología, Esp. Gerencia en Calidad en Salud. Mgr. Genética Humana. Grupo de Gestión Integrada en Salud Cardiovascular, Bucal, del Cáncer y otras Condiciones Crónicas. Dirección de Promoción y Prevención. Ministerio de Salud y Protección Social.

Rodríguez Rodríguez, Andrea Yanira. Odontóloga, Esp. Epidemiología, Mgr. Salud Pública. Grupo de Gestión Integrada en Salud Cardiovascular, Bucal, del Cáncer y otras Condiciones Crónicas. Ministerio de Salud y Protección Social.

Agradecimientos

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) expresa su agradecimiento a todas las personas e instituciones que participaron en el desarrollo de este documento. Su compromiso, conocimiento y experiencia fueron fundamentales para fortalecer el rigor técnico y la relevancia de los resultados presentados, contribuyendo al propósito común de mejorar la calidad, la equidad y la sostenibilidad del sistema de salud en Colombia.

- Asociación Colombiana de Neurología Infantil
- Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica
- Asociación Colombiana de Medicina Interna
- Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
- Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica
- Asociación Colombiana de Genética Humana
- Instituto Roosevelt
- FAMECOL

Conflictos de interés

Los autores declararon sus intereses relacionados con el tema abordado, los cuales fueron evaluados y gestionados por el Comité de Gestión de Conflictos de Intereses del IETS, con el fin de mitigar riesgos de conflictos de intereses y garantizar la independencia y objetividad en la formulación de las recomendaciones y conclusiones de este documento técnico.

Citación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Lineamientos técnicos para la atención de pacientes con atrofia muscular espinal. 1^a edición. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS); 2025.

Derechos de autor

En el marco del Contrato Interadministrativo No. 1497 de 2025, los derechos patrimoniales de este documento, sin perjuicio de las citas y referencias bibliográficas referenciadas, son propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social, y los derechos morales de autor son propiedad de los colaboradores del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS).

Confidencialidad

El presente documento contiene información confidencial que sólo podrá ser utilizada con el propósito de realizar una debida ejecución de lo propuesto en este documento, quedando prohibido a quien la recibe compartirla con terceros. Cualquier trasgresión a la presente obligación de confidencialidad dará lugar a las acciones judiciales y la indemnización por perjuicios a que haya lugar.

Fuente de financiación

El presente documento fue financiado por el Ministerio de Salud y Protección Social mediante el contrato interadministrativo No. MSPS-1497 de 2025, el cual fue suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social y el IETS.

Correspondencia



Ministerio de Salud y Protección Social
Bogotá, D.C., Colombia
Carrera 13 No. 32-76
Teléfono Conmutador: 601 330 5000
Línea gratuita fuera de Bogotá: 018000960020
<http://www.minsalud.gov.co>
correo@minsalud.gov.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2025.
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)
Bogotá, D.C., Colombia
Cra. 45 No. 108A-50 Oficina 401
Teléfono: (+57) 318 335 5525
<http://www.iets.org.co>
contacto@iets.org.co
© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2025.

Contenido

1. Introducción	26
1.1 Justificación	29
2. Objetivo	30
2.1 Objetivo general.....	30
2.2 Objetivos específicos.....	31
3. Alcance	31
Población objetivo	31
Usuarios	31
Aspectos abordados en este lineamiento	32
Aspectos no abordados en este lineamiento	32
4. Descripción de la condición de salud	33
4.1 Conceptualización	33
Fisiopatología y clasificación de la enfermedad	34
Diagnóstico	37
Tratamiento	41
4.2 Descripción de los medicamentos con indicación para tratamiento de la AME	43
4.2.1 Nusinersen	43
4.2.2 Risdiplam	51
4.2.3 Onasemnogene abeparvovec	58
4.3 Otras tecnologías en salud identificadas en el manejo de AME	71
4.4 Epidemiología.....	72
4.5 Marco legal.....	77
5. Preguntas de investigación orientadoras del lineamiento	91
Pregunta 1: Tamizaje	91
Pregunta 2: Diagnóstico y clasificación	92
Pregunta 3: Tratamiento integral.....	92
Pregunta 4: Prevención de complicaciones	92
Pregunta 5: Seguimiento.....	92
Pregunta 6: Equipos interdisciplinarios	92
Pregunta 7: Educación y apoyo	92
6. Metodología	93
6.1 Conformación del grupo desarrollador.....	93

6.2 Definición de preguntas orientadoras.....	93
6.3 Búsqueda y síntesis de la literatura.....	93
6.3.1 Métodos de búsqueda sistemática.....	93
6.3.2 Criterios de elegibilidad de la literatura	94
6.3.3 Tamización y selección de documentos.....	95
6.3.4 Evaluación de la calidad metodológica	96
6.3.5 Extracción de información	96
6.3.6 Síntesis de evidencia	97
6.3.7 Contextualización de resultados	98
6.3.8 Generación de lineamientos preliminares	98
6.3.9 Consenso de expertos.....	98
7. Resultados	100
7.1 Búsqueda y selección de documentos.....	100
7.2 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos	101
7.3 Síntesis de la evidencia	102
7.3.1 Pregunta 1	102
7.3.2 Pregunta 2	110
7.3.3 Pregunta 3	119
7.3.4 Pregunta 4	157
7.3.5 Pregunta 5	164
7.3.6 Pregunta 6	173
7.3.7 Pregunta 7	176
8. Lineamientos.....	181
8.1 Pregunta 1	181
8.1.1 ¿Cuáles son las recomendaciones técnicas y operativas para la búsqueda en asintomáticos y detección temprana de AME, que permiten garantizar una identificación precoz y oportuna?.....	181
8.2 Pregunta 2	188
8.2.1 ¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben ser considerados para la sospecha diagnóstica, confirmación y clasificación clínica, fenotípica y funcional de la AME con el fin de realizar un diagnóstico oportuno?	188
8.3 Pregunta 3	193
8.3.1 ¿Cuáles alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben considerarse en la AME y en cada subtipo de AME, incluyendo criterios de inicio, priorización, continuación, suspensión,	

modificación o cambio para guiar la elección más adecuada según perfil del paciente?	193
8.4 Pregunta 4	236
8.4.1 ¿Qué intervenciones farmacológicas y no farmacológicas son necesarias para disminuir el riesgo de complicaciones y promover la estabilidad clínica y la calidad de vida de las personas con AME?.....	236
8.5 Pregunta 5	239
8.5.1 ¿Cuáles son los componentes mínimos que aseguran un seguimiento clínico y paracéntrico adecuado, incluyendo su frecuencia en personas con AME?.....	239
8.6 Pregunta 6	245
8.6.1 ¿Cuáles profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con AME y cómo debe garantizarse la articulación de una red de atención a lo largo del proceso?	245
8.7 Pregunta 7	249
8.7.1 ¿Qué estrategias deben considerarse para integrar activamente a las personas con AME, familiares, cuidadores y organizaciones de pacientes, con el fin de promover la adherencia al tratamiento integral, la participación en la toma de decisiones y la calidad de vida?	249
9. Referencias bibliográficas	252
10. Anexos	276
Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y convocatoria a espacios participativos	276
Anexo 2. Proceso de construcción y refinamiento de preguntas orientadoras.....	311
Anexo 3. Estrategias de búsqueda	317
Anexo 4. Diagramas de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia	325
Anexo 5. Listado de estudios incluidos y excluidos	327
Anexo 6. Valoración de la calidad	336
Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud para AME-5q en Colombia	349
Anexo 8. Resultados de la votación de los lineamientos	370
Pregunta 1: Tamizaje	373
Pregunta 2: Diagnóstico y clasificación	373
Pregunta 3: Tratamiento integral.....	374
Pregunta 4: Prevención de complicaciones	375
Pregunta 5: Seguimiento.....	376

Pregunta 6: Equipos interdisciplinarios	377
Pregunta 7: Educación y apoyo	377
Anexo 10. Otros anexos	379

Listado de tablas

Tabla 1. Denominaciones de AME según la Resolución 00000023 de 2023	33
Tabla 2. Clasificación de AME	36
Tabla 3. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento	44
Tabla 4. Información vigilancia poscomercialización nusinersen	50
Tabla 5. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento	52
Tabla 6. Información vigilancia poscomercialización risdiplam	57
Tabla 7. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento	58
Tabla 8. Dosis recomendada en función del peso corporal del paciente	67
Tabla 9. Información vigilancia poscomercialización onasemnogén abeparvovec	69
Tabla 10. Número de pacientes y tasas de incidencias de AME en estudios piloto de tamizaje neonatal en todo el mundo	72
Tabla 11. Frecuencia de portadores de AME en diferentes etnias	74
Tabla 12. Normativa colombiana para enfermedades huérfanas-raras	78
Tabla 13. Normativas que contienen datos específicos para AME	90
Tabla 14. Definiciones operativas de caso de enfermedades huérfanas -raras. Colombia 2024	118
Tabla 15. Medicamentos aprobados en Colombia para tratamiento de AME ..	121
Tabla 16. Criterios o requisitos de inicio de tratamiento	126
Tabla 17. Criterios o requisitos de seguimiento de tratamiento	129
Tabla 18. Criterios de suspensión	130
Tabla 19. Recomendaciones para la evaluación, intervención y manejo	141
Tabla 20. Fase de seguimiento para onasemnogene abeparvovec (5 años) ..	170
Tabla 21. Calendario pruebas antes y después de la administración de onasemnogene abeparvovec	172
Tabla 22. Escalas para la valoración de hitos motores	196
Tabla 23. Escalas para evaluación inicial en candidatos para uso de nusinersen	197
Tabla 24. Consideraciones para el uso de risdiplam	198
Tabla 25. Escalas recomendadas para valoración de hitos motores de acuerdo con la edad y tipo de enfermedad	199
Tabla 26. Criterios de respuesta a tratamiento con risdiplam	219
Tabla 27. Expertos clínicos del grupo desarrollador	278
Tabla 28. Actores convocados	279
Tabla 29. Delegados del Ministerio de Salud y Protección Social	281
Tabla 30. Expertos metodólogos del grupo desarrollador del IETS	281

Tabla 31. Participantes del espacio deliberativo	282
Tabla 32. Participantes de la mesa de trabajo	286
Tabla 33. Participantes de los espacios de consulta	289
Tabla 34. Categorías de participación	298
Tabla 35. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés ...	299
Tabla 36. Estrategias de búsqueda para GPC (en repositorios).....	317
Tabla 37. Estrategias de búsqueda en bases de datos	319
Tabla 38. Estudios incluidos (GPC y consensos)	327
Tabla 39. Estudios incluidos (Revisiones).....	328
Tabla 40. Otros documentos incluidos	328
Tabla 41. Estudios Excluidos (GPC y consensos)	329
Tabla 42. Estudios Excluidos (RSL)	331
Tabla 43. Valoración de la calidad instrumento AGREE II	336
Tabla 44. Valoración de riesgo de sesgo RSL con herramienta ROBIS	337
Tabla 45. Valoración de consensos mediante herramienta JBI.....	337
Tabla 46. Lista de verificación PRISMA ScR	344
Tabla 47. Lista de verificación JBI para evidencia textual: Narrativa	347
Tabla 48. Información de comercialización y estado financiamiento medicamentos con registro sanitario autorizado en Colombia	349
Tabla 49. Información medicamentos comercializados bajo modalidad de vitales no disponibles.....	352
Tabla 50. Información CUPS procedimientos/otras tecnologías	352
Tabla 51. Disponibilidad medicamentos para el tratamiento coadyuvante de AME	360
Tabla 52. Descripción de dispositivos médicos usados en el manejo integral de AME	364

Listado de figuras

Figura 1. Mecanismo de acción del nusinersen.....	45
Figura 2. Clasificación ATC.....	46
Figura 3. Clasificación ATC.....	53
Figura 4. Mecanismo de acción del Onasemnogén abeparvovec	60
Figura 5. Clasificación ATC.....	61
Figura 6. Distribución global de registros de AME, 2024	76
Figura 7. Escala Likert.....	99

Figura 8. Articulación de actores para lograr la adherencia al tratamiento, una toma de decisiones compartida y mejorar calidad de vida en AME-5q	180
Figura 9. Convocatoria por redes sociales	280
Figura 10. Diagrama Prisma (GPC - Consensos - Protocolos)	325
Figura 11. Diagrama Prisma RSL	326
Figura 12. Resultados votación lineamientos pregunta 1	373
Figura 13. Resultados votación lineamientos pregunta 2	374
Figura 14. Resultados votación lineamientos pregunta 3 - tratamiento farmacológico	375
Figura 15. Resultados votación lineamientos pregunta 3 – tratamiento no farmacológico	375
Figura 16. Resultados votación lineamientos pregunta 4	376
Figura 17. Resultados votación lineamientos pregunta 5	376
Figura 18. Resultados votación lineamientos pregunta 6	377
Figura 19. Resultados votación lineamientos pregunta 7	378

Glosario

Alelos: Formas alternativas de un gen en el mismo locus o en su homólogo que difieren en la secuencia de nucleótidos que componen el ácido desoxirribonucleico (ADN) (1).

Afección cromosómica: Fenotipo asociado a un cambio en el número o la estructura de los cromosomas (2).

Afección genética: Desde el punto de vista de la genética médica, una afección genética (también llamada trastorno genético) es una enfermedad o condición causada total o parcialmente por alteraciones en el material genético de una persona, es decir, en sus genes o cromosomas. Estas alteraciones pueden incluir mutaciones en un solo gen, cambios en varios genes, que en conjunto aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad compleja, anomalías cromosómicas, como delecciones, duplicaciones o reordenamientos y alteraciones en el ADN mitocondrial, que se heredan exclusivamente por vía materna. Las afecciones genéticas pueden ser heredadas de los padres o surgir de novo (nuevas mutaciones que aparecen por primera vez en el individuo afectado) (3).

Asistencia respiratoria: Cuidado de los pacientes con deficiencias y anormalidades asociadas con el sistema cardiopulmonar. Incluye el uso terapéutico de gases medicinales y los aparatos para su administración, sistemas de control ambiental, aerosoles y humidificadores, soporte ejercicios y drenaje broncopulmonar, rehabilitación respiratoria, resucitación cardiopulmonar y mantenimiento de la vía aérea (4).

Atención integral: La integralidad en la atención es un concepto descrito en la Ley estatutaria en salud, en el que enfatizan que, los servicios y tecnologías de salud deberán ser suministrados de manera completa para prevenir, paliar o curar la enfermedad, con independencia del origen de la enfermedad o condición de salud, del sistema de provisión, cubrimiento o financiación definido por el legislador. No podrá fragmentarse la responsabilidad en la prestación de un servicio de salud específico en desmedro de la salud del usuario (5). La Política de Atención Integral en Salud (PAIS - Resolución 429 del año 2016), también definió un modelo operacional fundamentado en la acción coordinada de normas, reglas, reglamentos, agentes y usuarios, con el fin de orientar la intervención de los diferentes integrantes hacia la generación de las mejores condiciones de la

salud de la población y el goce efectivo del derecho fundamental de la salud, al interrelacionar los elementos esenciales que lo configuran (6).

Cifosis: Convexidad exagerada de la columna vertebral que en la región torácica genere una deformidad en giba o joroba (4).

Cuidado paliativo: es un enfoque que mejora la calidad de vida mediante la prevención y el alivio del sufrimiento, de las personas que se enfrentan a problemas asociados con enfermedades terminales y sus familias, por medio de la identificación temprana, la evolución y el tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos y espirituales. Estos incluyen cuidados paliativos generales y los especializados (7).

Deleción: Es una variante que genera la pérdida de uno o más nucleótidos de un segmento de ADN. Ello puede implicar la pérdida de cualquier número de nucleótidos, desde un solo nucleótido o una parte completa de un cromosoma (8).

Deleción homocigota: es la pérdida de dos copias idénticas de un segmento de ADN, donde el individuo hereda el mismo defecto de cada progenitor (9).

Detección temprana: La Resolución 412 del año 2000, estableció la detección temprana como el conjunto de actividades, procedimientos e intervenciones que permiten detectar de manera oportuna y efectiva la enfermedad, facilitando su diagnóstico precoz, el tratamiento oportuno, la disminución de su duración y el daño causado, evitando secuelas, incapacidad y la muerte. Dicha norma, fue posteriormente derogada con la entrada en vigencia de la resolución 3280 del 2018, a través de la cual se adoptaron los lineamientos técnicos y operativos de las Rutas Integrales de Atención para la Promoción y mantenimiento de la salud y la Ruta Integral para Población Materno perinatal (RIAS), estableciendo además directrices para su operación, incluyendo la ejecución de las intervenciones poblacionales, colectivas e individuales de protección específica, detección temprana y educación para la salud (10, 11).

Escoliosis: Es una alteración estructural de la columna vertebral que produce una desviación lateral y rotación asociada (12). Usualmente se diagnostica después de los 10 años o en la adolescencia temprana, cuando la progresión de la curvatura durante periodos de crecimiento rápidos puede resultar en deformidades leves o significativas, que pueden ir acompañadas de dolor y de compromiso cardiopulmonar (12). La escoliosis idiopática adolescente es el tipo

más común, pero también puede ser congénita o a causa de afecciones neuromusculares y de la médula espinal (12, 13).

Exón: Es una región transcrita de un gen que está presente en el ARN mensajero maduro (19). El exón es la región de un gen que no se separa durante el proceso de *splicing* (corte y empalme) manteniéndose en el ARN mensajero (14, 15).

Fenotipo: Son las características físicas, bioquímicas y del comportamiento que se pueden observar o también puede ser la manifestación de algunas enfermedades. Depende del genotipo y de algunos factores ambientales (16).

Gen: Unidad fundamental de la herencia que los progenitores transmiten a la descendencia. Están formados por secuencias de ADN y están dispuestos, uno tras otro, en sitios específicos de los cromosomas en el núcleo de las células y en las mitocondrias. Los genes poseen la información para elaborar proteínas específicas cuya función se realiza en uno o más tipos de células, o el código para las moléculas de ARN (17, 18).

Genotipo: El genotipo es la constitución genética completa de un individuo y se refiere al conjunto de genes y la información genética que se hereda de los progenitores, y que se organiza ya sea de manera colectiva en todos los loci (posiciones de los genes en los cromosomas) o, más comúnmente, en un solo locus (19).

Insuficiencia respiratoria: Las enfermedades que obstruyen las vías respiratorias, dañan el tejido pulmonar, debilitan los músculos que controlan la respiración o disminuyen el estímulo para respirar pueden causar insuficiencia respiratoria. Puede ocurrir porque la concentración de oxígeno en la sangre se vuelve demasiado baja (insuficiencia respiratoria hipoxémica) o porque la concentración de dióxido de carbono en la sangre se vuelve demasiado elevada (insuficiencia respiratoria hipercárbica); algunas personas presentan ambas alteraciones al mismo tiempo (20).

Músculos proximales: Los músculos proximales son aquellos que se encuentran cerca del eje central del cuerpo. Entre ellos se incluyen los músculos de los muslos, las caderas, la parte superior de los brazos, los hombros y el tronco (1).

Mutación: Es un cambio en la secuencia de ADN que puede producirse a partir de errores en la replicación del ADN durante la división celular o por exposición a agentes mutagénicos. Es la fuente última de todas las variaciones genéticas y proporcionan la materia prima de la variación de los organismos y por ende de la evolución al actuar sobre ella la selección natural (21, 22).

Mutación intrágénica: Cambio en la secuencia de bases dentro de un único gen que modifica su expresión o altera la función de la proteína que codifica (23).

Mutación puntual: Una mutación puntual se genera en un genoma cuando se adiciona, se remueve o se cambia un único par de bases. Aunque muchas mutaciones puntuales son benignas, también pueden causar alteraciones funcionales, incluyendo modificaciones en la expresión génica o alteraciones en las proteínas codificadas (8).

Mutación silenciosa: Una mutación silenciosa corresponde a una mutación puntual en la que un nucleótido de una secuencia genética ha sido reemplazado por otro, alterando el codón correspondiente a otro codón para el mismo aminoácido (24).

Neuronas motoras: Neuronas que activan las células musculares (4).

Osteoporosis: es un problema común que se caracteriza por baja masa ósea, alteración de la microarquitectura y fragilidad esquelética, lo que resulta en una disminución de la resistencia ósea y un mayor riesgo de fractura. La disminución de la resistencia ósea está relacionada con muchos factores, además de la densidad mineral ósea, como las tasas de formación y resorción ósea (recambio), la geometría ósea y la microarquitectura (25).

Parálogo: Se refiere a dos o más genes en una misma especie que son similares en su secuencia de ADN y que probablemente codifican proteínas con funciones similares y posiblemente superpuestas, pero no idénticas. Los genes parálogos probablemente se originaron a partir de un gen ancestral común (19, 26).

Reacción en cadena de polimerasa (PCR): Método *in vitro* eficiente, específico y de alta sensibilidad que se utiliza para diagnóstico de enfermedades, pruebas genéticas, análisis de mutaciones, detección de patógenos difíciles de aislar, etc. (4).

Profesional de salud: Cualquier profesional sanitario que participe en la atención de una persona que tome decisiones sobre el cribado prenatal (es decir, médicos, enfermeras tituladas o matrona, ecografista, asesor genético, así como trabajadores sociales, consejeros/psicólogos y oficiales de enlace hospitalario, entre otros) (2).

Signos bulbares: Conjunto de signos que indican una lesión del bulbo raquídeo (parte inferior del tronco cerebral, en continuidad con la médula espinal) (1).

Tamizaje neonatal: Atención en salud relacionada con la detección de recién nacidos con enfermedades que pueden producir mortalidad evitable, discapacidad, morbilidad significativa o grave afectación de la calidad de vida, susceptibles de ser identificados a través de tecnologías de alta sensibilidad durante las primeras horas o días de nacimiento, con el objetivo de ser confirmadas, brindarles tratamiento de manera oportuna y el seguimiento necesario para mejorar sus resultados en salud y desarrollo (27).

Técnica de amplificación de sondas tras ligación múltiple: La técnica de MLPA (de sus siglas en inglés *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) es una variante de la reacción en cadena de la ADN polimerasa múltiple (PCR multiplex, del inglés *polymerase chain reaction*), que permite la amplificación de hasta 40 regiones de ADN. Utiliza sondas de dos oligonucleótidos que reconocen sitios adyacentes en el ADN, y que contienen una secuencia universal que permite la amplificación simultánea por PCR de todas las sondas con sólo una pareja de cebadored. Además, uno de los oligonucleótidos contiene una secuencia de longitud variable (*secuencia stuffer*), que permite la separación de los fragmentos amplificados durante la electroforesis.

Traducción: Partiendo del mismo enfoque genómico, es el proceso a través del cual la información codificada en el ARN mensajero (ARNm) dirige la adición de aminoácidos durante la síntesis de proteínas. La traducción se lleva a cabo en los ribosomas del citoplasma celular, donde se lee el ARN y se traduce en la formación de cadenas de aminoácidos que generan la proteína sintetizada.

Transcripción: Es el proceso encargado de la síntesis de una molécula de RNA de cadena sencilla a partir de la información genética contenida en la región codificante de un ADN. Este proceso es catalizado por la enzima ARN polimerasa (18, 19).

Ventilación no invasiva: es una modalidad de apoyo a la ventilación espontánea del paciente o soporte ventilatorio que no precisa técnicas invasivas de intubación orotraqueal (IOT), ni ningún otro dispositivo que cree una vía artificial (máscara laríngea, combitubo, etc.) para ventilar al paciente, sino que lo hace a través de un dispositivo externo o interfase (mascarilla nasal, facial, casco, etc.) (4).

Ventilación asistida: Cualquier método de respiración que emplee medios mecánicos o no mecánicos para forzar el ingreso de aire en los pulmones. La respiración o ventilación artificial se utiliza en individuos que han cesado de respirar o tienen insuficiencia respiratoria para aumentar la toma de oxígeno y excreción de dióxido de carbono (4).

Lista de abreviaturas

6MWT	Prueba de caminata de seis minutos (del inglés 6-Minute Walk Test – 6MWT).
ACMG	Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (del inglés American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG).
ACSC	Asociación Colombiana de Sociedades Científicas
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADRs	Reacciones Adversas a Medicamentos (Adverse Drug Reactions, por su sigla en inglés)
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AGREE II	Instrumento para la evaluación de guías de práctica clínica (del inglés Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II – AGREE II)
ALSFRS-R	Escala revisada de valoración funcional en la esclerosis lateral amiotrófica (del inglés Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised – ALSFRS-R).
ALT	Alanina aminotransferasa
AME-5q	Atrofia Muscular Espinal 5q
ARN	Ácido ribonucleico
ASCOFAME	Asociación Colombiana de Facultades de Medicina
ASCONI	Asociación Colombiana de Neurología Infantil
ASO	Oligonucleótidos antisentido (Antisense Oligonucleotide, por su sigla en inglés)
AST	Aspartato aminotransferasa
ATC	Clasificación (Anatómico, Terapéutico y Químico) (Anatomical Therapeutic Chemical classification, por su sigla en inglés)
AVAD	Años de vida Ajustados por discapacidad

AVV9	Vector del virus adenoasociado tipo 9
BMD-SD	Densidad mineral ósea expresada en desviaciones estándar (del inglés Bone Mineral Density – Standard Deviation – BMD-SD).
BSID-III	Escalas Bayley de desarrollo infantil, tercera edición (del inglés Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition – BSID-III).
CCD	centro-cérvico-diafisario
CDI	conflictos de intereses (CDI)
CFE	Consenso formal de expertos
CHOP-INTEND	Prueba motora para lactantes del Hospital Infantil de Filadelfia (del inglés Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders – CHOP-INTEND)
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, 10 ^a versión
CIF	Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud
CMAP	Potencial de acción muscular compuesto (del inglés Compound Muscle Action Potential – CMAP).
CONITEC	Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud de Brasil
cTnI	Troponina I cardíaca (cardiac Troponin I – cTnI).
CP	Cuidados paliativos
CUPS	Clasificación Única de Procedimientos en Salud
curva ROC	Curva característica operativa del receptor, herramienta estadística que muestra la relación entre la sensibilidad y 1-especificidad de una prueba diagnóstica (del inglés Receiver Operating Characteristic curve – ROC).
CYP2D6	Citocromo P450 2D6 (Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6 – CYP2D6).
DeCS	Descriptores en ciencias de la salud
DEXA	Absorciometría de rayos X de energía dual (del inglés Dual-Energy X-ray Absorptiometry – DEXA)
dPCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa Digital con Gotas (Droplet digital Polymerase reaction, por si sigla en inglés)
EA	Eventos Adversos
EAPB	Entidades administradoras de planes de beneficios
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EK2	Escala de valoración funcional EK2, instrumento diseñado para evaluar la función motora en pacientes con enfermedades neuromusculares (del inglés Egen Klassifikation 2 – EK2).
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, por su sigla en inglés)
EtCO ₂	Dióxido de carbono al final de la espiración, concentración de CO ₂ medida en el aire espirado al final de la exhalación, habitualmente monitorizada mediante capnografía (del inglés End-tidal Carbon Dioxide – EtCO ₂).

EUnetHTA	Red europea de evaluación de tecnologías sanitarias (del inglés European Network for Health Technology Assessment – EUnetHTA).
FAERS	Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (FDA Adverse Event Reporting System, por su sigla en inglés)
FAMECOL	Fundación Colombiana de Atrofia Muscular
FDA	Food and Drug Administration
FEV1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (del inglés Forced Expiratory Volume in 1 second – FEV1).
FVC	Capacidad vital forzada (del inglés Forced Vital Capacity – FVC).
GPC	Guía de práctica clínica
HFMSE	Escala motora funcional ampliada de Hammersmith (del inglés Hammersmith Functional Motor Scale Expanded – HFMSE).
HINE2	Examen neurológico infantil de Hammersmith, sección 2 (motora) (del inglés Hammersmith Infant Neurological Examination, Section 2 – HINE-2).
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INR	Índice Internacional Normalizado
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPS	Instituciones prestadoras de servicios de salud
IRA	Insuficiencia respiratoria aguda
IRC	Insuficiencia respiratoria crónica
IRM	Imagen por resonancia magnética
iSMAC	Consorcio internacional de atrofia muscular espinal (del inglés International SMA Consortium – iSMAC).
ISS-N1	Silenciador de empalme intrónico – N1 (Intronic Splicing Silencer N1, por su sigla en inglés)
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LSN	Límite Superior de la Normalidad
MAT	Microangiopatía trombótica
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, por su sigla en inglés)
MeSH	Encabezamientos de materia médica (del inglés Medical Subject Headings – MeSH).
MFM	Medida de la función motora (Motor Function Measure – MFM).
MLPA	Amplificación de Sonda Dependiente de Ligadura Múltiple (Multiplex ligation-dependent probe amplification, por su sigla en inglés)
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
MUNIX	Índice del número de unidades motoras (del inglés Motor Unit Number Index – MUNIX).
OGMs	Organismos genéticamente modificados
PAA	Planificación anticipada de la atención

PCR-RFLP	Reacción en cadena de la polimerasa con polimorfismo en la longitud de fragmentos de restricción (del inglés Polymerase Chain Reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism – PCR-RFLP).
PEM	Presión espiratoria máxima
PFP	Pruebas de Función Pulmonar
PCF	Pico de flujo de tos (del inglés Peak Cough Flow – PCF)
PIM	Presión inspiratoria máxima
PRISMA	Elementos de reporte preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (del inglés Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA).
qPCR	Reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (Quantitative Polymerase Chain Reaction, por su sigla en inglés)
RAM	Reacción adversa a medicamentos
RFLP	Fragmento de restricción de longitud polimórfica (Restriction Fragment Length Polymorphism, por su sigla en inglés)
RIAMP	Ruta Integral de Atención en Salud para la Población Materno Perinatal
RIAPMS	Ruta de Atención para la Promoción y Mantenimiento de la Salud
ROBIS	Herramienta para evaluar el riesgo de sesgo en revisiones sistemáticas (del inglés Risk Of Bias In Systematic reviews – ROBIS).
RSL	Revisión sistemática de literatura
RULM	Módulo de la extremidad superior revisado, escala diseñada para valorar la función motora de brazos y manos en pacientes con AME de diferentes tipos. (del inglés Revised Upper Limb Module – RULM).
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SIVIGILA	Sistema de vigilancia epidemiológica
SMA REACH UK	Registro e iniciativa clínica del Reino Unido para la atrofia muscular espinal (del inglés SMA REACH UK – a veces interpretado como SMA REsearch And Clinical Hub United Kingdom).
SMAIS	Escala de independencia y autopercepción en AME, cuestionario validado para pacientes con atrofia muscular espinal y sus cuidadores (del inglés Spinal Muscular Atrophy Independence Scale – SMAIS).
SMArtCare	Registro internacional de atención y resultados en atrofia muscular espinal (del inglés Spinal Muscular Atrophy Registry for Care and Treatment – SMArtCare).
SMN	Supervivencia de las Neuronas Motoras (Survival Motor Neuron, por su sigla en inglés)
SMN1	Gen de la supervivencia de la motoneurona 1 (Gen Survival of Motor Neuron 1, por su sigla en inglés)
SMN2	Supervivencia de la motoneurona 2 (Survival of Motor Neuron 2, por su sigla en inglés)
SNIP	Presión inspiratoria nasal máxima (del inglés Sniff Nasal Inspiratory Pressure – SNIP).
snRNPs	Ribonucleoproteínas nucleares pequeñas (del inglés small nuclear ribonucleoproteins -snRNPs)

SOC	Clase de Sistema de Órganos (System Organ Class, por su sigla en inglés)
STIKO	Comisión Permanente de Vacunación de Alemania (del alemán Ständige Impfkommission – STIKO).
TG	Terapia génica
TGA	Administración de Productos Terapéuticos (Therapeutic Goods Administration, por su sigla en inglés)
TP	Tiempo de tratamiento
TRS	Trastornos Respiratorios del Sueño (TRS):
UCIP	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
UMC	Centro de Monitoreo de Uppsala (Uppsala Monitoring Centre, por su sigla en inglés)
VG	Vector genético (Vector genomes, por su sigla en inglés)
VNI	Ventilación NO invasiva
VSR	Virus sincitial respiratorio
WHO	Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, por su sigla en inglés).

1. Introducción

La Atrofia Muscular Espinal ligada al cromosoma 5q13.2 (AME o AME-5q) es un trastorno autosómico recesivo — aunque existen mutaciones de novo en un menor porcentaje — causado principalmente por variantes bialélicas (homocigotas) en el gen de supervivencia de la neurona motora tipo 1 (*SMN1*) que afecta aproximadamente a 1 de cada 15.000 nacidos vivos. La AME se caracteriza por disfunción y pérdida de las neuronas motoras alfa en el asta medular anterior, lo que causa debilidad muscular progresiva y atrofia. La AME tiene un amplio rango de severidad clínica y el número de copias del gen *SMN2*, un parólogo *SMN1* de bajo funcionamiento, se correlaciona con el fenotipo de la enfermedad, aunque hay excepciones (29).

La AME por déficit de *SMN* es la enfermedad hereditaria de las neuronas motoras más frecuente de la edad pediátrica y es una de las condiciones genéticas que amenaza la vida. Esta condición, se distingue por la atrofia y debilidad muscular progresiva que incluye la musculatura bulbar y respiratoria, hasta llevar a la muerte en los primeros dos años de vida en su forma de presentación más frecuente (AME tipo 1) (30-32). Además, la AME es causada más comúnmente por la delección homocigótica del gen *SMN1* (presente en aproximadamente el 95%, principalmente delecciones en los exones 7 y 8). El resto de los pacientes (2-5%) presentan mutaciones heterocigotas compuestas o una mutación intragénica en el alelo *SMN1*. La pérdida del gen *SMN1* hace que las neuronas motoras en la médula espinal y el tronco encefálico produzcan proteínas *SMN* insuficientes. En consecuencia, estas neuronas se degeneran y se descomponen, impidiendo que los músculos reciban señales adecuadas del cerebro, lo cual conduce a la atrofia progresiva del músculo esquelético y debilidad muscular, causando dificultad para mover la cabeza y el cuello, sentarse, gatear, caminar, levantar los brazos e incluso respirar y tragar (33).

Según el Consorcio Internacional de AME, esta enfermedad se clasifica en cuatro subtipos (AME tipo 0-4), basándose en el inicio de los síntomas clínicos, los hitos motores alcanzados y la esperanza de vida (34). Dentro de los principales tipos (AME tipo 1-3), la AME tipo 1 (enfermedad de Werdnig-Hoffmann) es la forma más común y grave, se presenta en los 6 primeros meses de vida, afecta aproximadamente al 45% de los pacientes con AME quienes, sin una intervención eficaz, tienen una supervivencia de 7,4 meses (3-56 meses) (35). Por otro lado, los tipos 2 y 3 (enfermedad de Kugelberg-Welander) corresponden

a formas de inicio más tardío, con una progresión intermedia (AME tipo 2) o leve (AME tipo 3). Finalmente, la AME tipo 4 se caracteriza por el inicio de la debilidad muscular en la segunda o tercera década de la vida (34).

Históricamente, los estudios epidemiológicos sobre la AME se han realizado en diversas regiones desde la década de 1.960. A pesar de algunas limitaciones, como áreas de estudio restringidas y diagnósticos basados únicamente en síntomas clínicos, la información disponible sugiere una prevalencia de la AME de 1 a 2 por cada 100.000 personas, con una incidencia aproximada de 1 por cada 10.000 nacidos vivos (32). Recientemente, el Centro de Investigación de Genética Médica de Rusia implementó un programa piloto de detección neonatal de AME-5q en un año. Durante este periodo, se analizaron 202.908 recién nacidos, identificando a 26 con la delección homocigótica del exón 7 de SMN1, lo que reveló una incidencia estimada de AME-5q de 1:7.804 nacidos vivos. Además, se observó que el 38,46% de los casos presentaba dos copias del gen SMN2, el 42,31% tenía tres copias, el 15,38% cuatro copias y el 3,85% cinco copias (36).

En Colombia, un estudio reciente evaluó la carga de enfermedad de la AME-5q utilizando los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) (37). Este análisis, basado en datos locales y literatura médica, estimó una prevalencia de AME de 0,74 por cada 100.000 habitantes, con una tasa de letalidad general del 14,1% para todos los tipos de AME. La carga total de la enfermedad se cuantificó en 4.421 AVAD (equivalente a 8,6 AVAD por cada 100.000 habitantes), de los cuales el 5,3% (4.214) corresponden a años de vida perdidos y el 4,7% (207) a años vividos con discapacidad. La mayor parte de esta carga se concentró en el grupo de edad de 2 a 17 años. En cuanto a los tipos de AME, el 78% de la carga total se atribuyó al tipo 1, el 18% al tipo 2 y el 4% al tipo 3 (37).

Con relación al tratamiento, a pesar de que los cuidados paliativos y el soporte respiratorio incrementaron la supervivencia media, los pacientes no tratados con la manifestación más severa de la enfermedad comúnmente no sobreviven más allá de los 2 años. Por otro lado, los pacientes con tipos 2 y 3 tienen una esperanza de vida casi normal si reciben un manejo apropiado (38). Desde 2016, varios ensayos clínicos han llevado a la aprobación de nusinersén, risdiplam y onasemnogén abeparvovec como tratamientos para la AME (39). Es así, que la evaluación de datos provenientes de 18 publicaciones evidenció que los resultados del tratamiento temprano para la AME dependen crucialmente del

número de copias del gen *SMN2* y del estado neurológico inicial del paciente. Específicamente, de 35 pacientes con tres copias de *SMN2* tratados antes de los 42 días de edad y seguidos por al menos 18 meses, casi todos (n=34) lograron la deambulación autónoma. Por otro lado, entre 41 pacientes con dos copias de *SMN2* que no presentaban síntomas al inicio del tratamiento, todos consiguieron sentarse de forma independiente y 31 pudieron caminar. Incluso en el grupo de 16 pacientes con dos copias de *SMN2* que ya mostraban síntomas al inicio y fueron seguidos por un mínimo de 18 meses, 3 de ellos lograron el hito de la marcha y todos menos uno pudo sentarse sin apoyo, destacando la influencia de estos factores en la eficacia terapéutica (38).

Es de destacar que, para los tres fármacos, se ha demostrado que el tratamiento precoz o, idealmente, presintomático se asocia con mejores resultados. Por lo tanto, un número cada vez mayor de países ha introducido una prueba genética para la AME como parte de sus programas nacionales de tamizaje neonatal. La disponibilidad de tratamientos modificadores de la enfermedad y la introducción del tamizaje neonatal han cambiado drásticamente el curso de la enfermedad, de modo que los pacientes tratados no siguen el curso tradicional de la enfermedad (40).

Adicionalmente, los pacientes con AME no tratados experimentan un deterioro de la función respiratoria y bulbar, con un deterioro más rápido asociado a una mayor gravedad de la enfermedad. Se ha observado una pérdida temprana y significativa de la función respiratoria en pacientes con AME tipo 1, quienes típicamente requieren soporte ventilatorio alrededor de los 12 meses de edad, mientras que en los pacientes con AME tipo 2 o 3, el riesgo de perder la función respiratoria persiste con el tiempo, observándose el inicio del soporte ventilatorio entre la primera y la quinta década de vida. Esto subraya la necesidad de un seguimiento respiratorio continuo en todos los tipos de AME. También, se han documentado dificultades para tragar y alimentarse a lo largo de todo el espectro de la AME, incluyendo problemas como atragantamiento, dificultades para masticar y aspiración. En particular, la necesidad de soporte nutricional enteral o parenteral y las dificultades en la deglución y alimentación se reportaron antes del año de edad en personas con AME tipo 1 y antes de los 10 años en aquellos con AME tipo 2 (41). El manejo eficaz y eficiente de la persona con AME requiere un manejo coordinado, multidisciplinario e individualizado con enfoque en la calidad de vida del paciente (42).

En síntesis, la investigación sobre la AME se ha desarrollado en tres fases distintas. El primer período, que va desde 1891 hasta 1994, se centró en los primeros reportes de casos, la clasificación de los subtipos clínicos y el mapeo cromosómico del gen responsable. Le siguió un segundo periodo que va desde 1995 hasta 2015 y estuvo marcado por la clonación de los genes *SMN*, lo que impulsó la reorientación de fármacos existentes y el desarrollo de nuevas terapias con la esperanza de una cura. Finalmente, desde 2016 hasta la actualidad, la investigación ha visto la aprobación de fármacos para uso clínico, transformando el manejo de la enfermedad y la implementación de tamizaje neonatal para un diagnóstico y tratamiento temprano (43).

Por lo expuesto previamente, se resalta la inevitable necesidad de un abordaje integral y multidisciplinario de la enfermedad. Este enfoque no solo debe considerar la gestión de los síntomas y las complicaciones a medida que surgen, sino que también debe anticiparse a ellos, implementando intervenciones tempranas y personalizadas que mitiguen el impacto de la enfermedad y mejoren significativamente la calidad de vida de los pacientes. La complejidad de la AME demanda una respuesta terapéutica que abarque todas las facetas de su manifestación.

1.1 Justificación

La AME es una enfermedad neurodegenerativa grave causada por mutaciones recesivas en el gen *SMN1*. Esta deficiencia genética resulta en una producción insuficiente de la proteína *SMN*. La condición se caracteriza por niveles reducidos de la expresión de la proteína *SMN* y la posterior degeneración de las neuronas motoras de la médula espinal del tronco encefálico. El fenotipo de la enfermedad varía ampliamente en gravedad y velocidad de progresión. Si no se trata, los niveles reducidos de proteína *SMN* pueden causar una variedad de complicaciones debilitantes, como déficits motores funcionales, debilidad muscular en las extremidades y el tronco, dificultad para respirar e insuficiencia respiratoria que los puede llevar a la muerte (44). Es un hecho que, como sucede con otros trastornos raros, los pacientes con AME suelen experimentar un retraso considerable en el diagnóstico, lo cual tiene implicaciones en el inicio del tratamiento (45).

La AME ha cobrado una creciente atención en el ámbito de la salud pública al ser identificada como el segundo trastorno autosómico recesivo más común y una

de las principales causas de mortalidad infantil hereditaria. En Colombia, su inclusión en la Resolución 00000023 de 2023 del Ministerio de Salud y Protección Social como enfermedad rara subraya la urgencia de una intervención específica (46). La heterogeneidad genética y clínica de la AME presenta desafíos significativos, manifestándose en una considerable variabilidad en la edad de inicio, presentación clínica, gravedad, sintomatología y pronóstico, incluyendo una alta mortalidad, lo que dificulta un manejo estandarizado.

La aparición de terapias modificadoras de la enfermedad ha marcado una evolución trascendental en el tratamiento de la AME, ampliando las alternativas terapéuticas disponibles para los pacientes. En Colombia, ya se cuenta con medicamentos aprobados tales como nusinersén, risdiplam y la terapia génica con onasemnogén abeparvovec (47). La disponibilidad de estas opciones terapéuticas resalta la necesidad de fundamentar la toma de decisiones clínicas en la mejor evidencia científica. Esto no solo asegura el tratamiento más adecuado para cada paciente, sino que también es fundamental para la sostenibilidad de los recursos sanitarios nacionales.

En este contexto, el Ministerio de Salud y Protección Social se ha propuesto establecer un lineamiento para la atención integral de las personas con AME-5q. Este lineamiento busca abarcar desde la detección temprana y sospecha clínica hasta el diagnóstico, tratamiento (incluyendo procedimientos, intervenciones, medicamentos y terapias) y el seguimiento, con miras a la recuperación e integración social del paciente. Estos lineamientos corresponden a un proceso metodológico definido en Colombia, el cual establece directrices específicas o políticas internas asociadas a un tema, proceso o método particular que guían la toma de decisiones. Este enfoque estructurado es crucial para asegurar una atención coherente, de alta calidad, pertinente, oportuna, accesible, segura, continua, humanizada y basada en la evidencia para todas las personas con AME.

2. Objetivo

2.1 Objetivo general

Desarrollar el lineamiento técnico para la atención integral de personas con atrofia muscular espinal 5q (AME-5q o AME) por déficit de proteína SMN, de acuerdo con el manual metodológico para lineamientos del IETS.

2.2 Objetivos específicos

- Generar orientaciones sobre tamizaje neonatal (búsqueda en asintomáticos), detección temprana, diagnóstico, manejo integral, seguimiento y criterios de clasificación de las personas con AME.
- Definir cuáles son los profesionales de la salud y grupos interdisciplinarios encargados de la atención de las personas con AME.
- Definir cuáles son los servicios de salud requeridos para brindar una atención integral a las personas con AME.
- Identificar los recursos sanitarios no económicos y las tecnologías requeridas para ofrecer una atención integral a las personas con AME.
- Describir orientaciones de educación a personas con AME, familiares y cuidadores de personas con AME.

3. Alcance

Este documento tiene como propósito formular los lineamientos técnicos para guiar la atención integral de las personas con AME-5q. Los lineamientos consideran el enfoque de equidad en su elaboración; y abordarán las etapas de tamizaje, detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento dentro de todo el proceso de atención, incluyendo la prevención de complicaciones. Las recomendaciones derivadas de este lineamiento orientarán la atención primaria en salud de las personas con AME.

Población objetivo

- Personas con sospecha de AME o cualquier subtipo de AME, independientemente de su edad, sexo, origen socioeconómico, ubicación geográfica, raza, género, discapacidad u otras circunstancias.

Usuarios

- Médicos generales, especialistas y demás miembros de los equipos interdisciplinarios de salud encargados de la atención integral de las personas con AME en todo el espectro de la atención primaria en salud.
- El Ministerio de Salud y Protección Social.

- Las entidades administradoras de planes de beneficios (EAPB), instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS), entidades regulatorias y organismos de vigilancia y control.
- Personas con AME, familiares y cuidadores de personas con AME.
- Organizaciones de pacientes con AME.

Aspectos abordados en este lineamiento

- Diagnóstico y clasificación: Se establecen recomendaciones para la aplicación de pruebas para detección temprana, criterios de sospecha clínica, confirmación diagnóstica y esquemas de clasificación de la enfermedad, fenotipo y compromiso orgánico.
- Tratamiento integrado e integral: Se describen las alternativas farmacológicas y no farmacológicas, dirigidas a la atención sanitaria y prevención de complicaciones. Además, se definen los servicios que se deben prestar para asegurar una atención pertinente, oportuna, accesible, segura, continua y humanizada.
- Grupos y profesionales de la salud: Se definen los equipos interdisciplinarios necesarios en cada etapa de la atención de las personas con AME y cómo estos se integran dentro del proceso de atención.
- Recomendaciones para las personas con AME, familiares y cuidadores: Se incluyen lineamientos orientados a mejorar el cuidado del paciente, el reconocimiento precoz de signos de alarma, el manejo del paciente en el hogar.
- Seguimiento y monitoreo: Se incluyen actividades relacionadas con la valoración periódica, el monitoreo paraclínico y la valoración de resultados dentro del proceso de atención en salud.

Aspectos no abordados en este lineamiento

- Intervenciones que no se encuentren aprobadas por la autoridad competente mediante registro sanitario o mecanismo de vitales no disponibles.

- Tratamiento en fase experimental o en investigación clínica.
- Manejo clínico especializado de comorbilidades o complicaciones derivadas de la AME.
- Análisis de costos de las tecnologías y servicios empleados en el tamizaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de AME.

4. Descripción de la condición de salud

4.1 Conceptualización

Definición general

La AME es una enfermedad de la neurona motora inferior que se caracteriza por atrofia muscular y debilidad progresiva debido a la degeneración de las células del asta anterior de la médula espinal (42). Esta afección se debe a una delección homocigótica del gen *SMN1*, lo que provoca una disminución de los niveles de la proteína *SMN* funcional (48).

En este lineamiento, nos referimos a la AME que agrupa a dichos trastornos de carácter hereditario no adquirido. En la **Tabla 1** se presenta el número de identificación y nombre de la enfermedad huérfana y el respectivo código de clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) según la Resolución 00000023 de 2023 del Ministerio de Salud y Protección Social, donde se actualiza el listado de enfermedades huérfanas – raras para Colombia, siendo esto relevante para la notificación de casos en SIVIGILA.

Tabla 1. Denominaciones de AME según la Resolución 00000023 de 2023

Número de identificación de la enfermedad huérfana	Nombre de la enfermedad huérfana	Código de clasificación internacional de enfermedades (CIE-10)
210	Atrofia muscular espinal proximal	G120
212	Atrofia muscular espinal proximal de tipo 1	G120
213	Atrofia muscular espinal proximal de tipo 2	G121

214	Atrofia muscular espinal proximal de tipo 3	G121
215	Atrofia muscular espinal proximal de tipo 4	G121

Fuente: elaboración propia.

Fisiopatología y clasificación de la enfermedad

Fisiopatología

La AME-5q es un trastorno neurodegenerativo autosómico recesivo que se caracteriza por la pérdida progresiva de las motoneuronas alfa en la médula espinal, lo que resulta en debilidad y atrofia muscular. Se estima que el 95-98% de los casos se deben a la ausencia de función del gen *SMN1* (*Survival Motor Neuron 1*). La causa molecular más común es la delección homocigótica del exón 7, lo que significa que el paciente carece de ambas copias funcionales del *SMN1*. Las formas menos frecuentes (aproximadamente 2-5%) se deben a pacientes que son heterocigotos compuestos, es decir, que tienen una delección de un alelo *SMN1* combinada con una mutación puntual (una alteración de un solo nucleótido) en el otro alelo. Es importante destacar que, para que la enfermedad se manifieste, el individuo debe tener ambas copias de *SMN1* no funcionales, ya que la herencia es recesiva; la gravedad de la enfermedad, no obstante, está determinada por el número de copias del gen análogo *SMN2* (49).

La mayoría de los pacientes con AME tipo 1 presentan dos copias de *SMN2*; en el tipo 2 suelen encontrarse tres copias de *SMN2*, mientras que los tipos 3 y 4 generalmente presentan tres o cuatro copias (50). El número de copias del gen *SMN2* es un biomarcador pronóstico de gran valor y precisión para la AME, mostrando una correlación inversa con la gravedad de la enfermedad: a menor número de copias, mayor severidad. Por ello, determinar el número de copias de *SMN2* se ha convertido en un paso estándar en el diagnóstico de la AME, siendo además un requisito común en muchos países para el acceso a tratamientos y su reembolso, con raras excepciones donde la correlación puede ser discordante (51).

Los genes *SMN* codifican la proteína homónima, la cual se expresa y localiza tanto en el citoplasma como en el núcleo, siendo especialmente abundante en las motoneuronas de la médula espinal. En el núcleo, esta proteína se concentra en estructuras conocidas como "gems" (gemini of coiled bodies) (52). Aunque

la patogenia de la enfermedad no se ha dilucidado por completo, se ha observado una reducción en el número de "gems" en las células de pacientes afectados (50, 53).

Desde el punto de vista molecular, se han propuesto dos mecanismos patogénicos principales. El primero postula que la proteína SMN participa en la biogénesis de las pequeñas ribonucleoproteínas nucleares (snRNPs) y en el proceso de *splicing* del ARNm; en consecuencia, una disminución de SMN podría generar una alteración global en el ensamblaje de snRNPs, o afectar de manera específica el procesamiento de uno o pocos transcritos esenciales, contribuyendo así a la acumulación de proteínas mal plegadas y a la activación de vías apoptóticas en las motoneuronas (50, 54).

Mientras que la segunda, sugiere que SMN desempeña funciones específicas en el mantenimiento de la integridad de las uniones neuromusculares y en el transporte axonal de ARNm (50, 54). Además, se ha descrito la presencia de la proteína SMN en gránulos ribonucleoproteicos localizados en neuritas y conos de crecimiento, por lo que su disminución comprometería la síntesis local de proteínas necesarias para la estabilidad sináptica (55).

Manifestaciones clínicas y clasificación de la AME

La clasificación de la AME es crucial para determinar el pronóstico, el manejo y las opciones de tratamiento. Los principales criterios de clasificación incluyen la edad de inicio de los síntomas, el máximo hito motor alcanzado, la gravedad de los síntomas y base genética (número de copias del gen *SMN2*) (43, 56). El Consorcio Internacional de AME clasifica esta condición en cinco tipos, del 0 al 4, según la edad de inicio y la función motora máxima alcanzada, con una gravedad que disminuye progresivamente del tipo 0 al tipo 4 (43, 57):

AME Tipo 0: Esta es la forma más grave de AME, con inicio de los síntomas en el período prenatal y puede provocar la muerte fetal o neonatal (58). Los bebés afectados desarrollan problemas respiratorios severos poco después del nacimiento.

AME Tipo 1 (Enfermedad de Werdnig-Hoffmann): También una forma grave, se manifiesta antes de los 6 meses de edad. Los niños con AME Tipo 1 son incapaces de sentarse sin apoyo.

AME Tipo 2 (Enfermedad de Dubowitz): Considerada una forma intermedia, los síntomas aparecen antes de los 18 meses de edad. Los individuos con AME Tipo 2 pueden sentarse sin ayuda, pero generalmente no logran ponerse de pie o caminar de forma independiente.

AME Tipo 3 (Enfermedad de Kugelberg-Welander): Este subtipo es una forma leve de la enfermedad, con inicio de los síntomas después de los 18 meses de edad. Las personas con AME Tipo 3 tienen la capacidad de ponerse de pie y caminar sin ayuda.

AME Tipo 4: La forma más leve de AME, que se presenta después de los 30 años.

En la

Tabla 2 se sintetizan el número de copias *SMN2*, su incidencia, curso de vida de inicio, hitos motores, capacidad motora máxima, características clínicas y sobrevida para cada subtipo de AME (59, 60).

Tabla 2. Clasificación de AME

Característica	Subtipo de AME				
	0	1	2	3	4
Copias <i>SMN2</i>	1	1-2	3	3-4	≥4
Porcentaje de casos	Raro, <1%	45%	20%	30%	<5%
Inicio/ Subclasiﬁcación	Prenatal, al nacer	1A: Inicia < 1 mes 1B: Inicia 1-3 meses 1C: Inicia 3-6 meses	2A: Sentarse sin apoyo, pero perder esta capacidad. 2B: Sentarse sin apoyo, pero mantener esta capacidad	3A: Inicia entre 18 -36 meses 3B: Inicia después de los 36 meses	>30 años

Característica	Subtipo de AME				
	0	1	2	3	4
Características clínicas	Debilidad generalizada, hipotonía, insuficiencia respiratoria, mala alimentación, contracturas	Debilidad predominante próximas, insuficiencia respiratoria, mala alimentación, fasciculaciones lingüales	Debilidad predominante proximal, fasciculaciones lingüales, minipolimioclono, escoliosis	Debilidad predominante en extremidades inferiores, proximales, marcha anormal	Mantiene la capacidad de deambular
Hitos motores	No se sienta, no controla la cabeza	No se sienta	Se sienta de forma independiente, nunca se queda de pie ni deambula	Camina de forma independiente	Camina de forma independiente
Capacidad motora máxima	Ninguna	Sujetar la cabeza	Sentarse	Caminar	Caminar
Historia natural antes de la terapia	Muerte a las pocas semanas al nacer	Muerte a los 2 años	El más vivo a los 25 años	Esperanza de vida normal	Esperanza de vida normal

Fuente: Tomado, adaptada y traducido de: Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal muscular atrophy: mutations, testing, and clinical relevance. Appl Clin Genet. 2021; 14:11-25. Zanoteli E, Araujo A, Becker MM, Fortes C, Franca MC, Jr., Machado-Costa MC, et al. Consensus from the Brazilian Academy of Neurology for the diagnosis, genetic counseling, and use of disease-modifying therapies in 5q spinal muscular atrophy. Arq Neuropsiquiatr. 2024;82(1):1-18 (59, 60)

Diagnóstico

Tamizaje neonatal (búsqueda activa en asintomáticos) y diagnóstico

La evidencia actual indica que los pacientes con AME tratados presintomáticamente o poco después de la aparición de los síntomas mejoran la eficacia del tratamiento (61). Por tanto, reconocer las fases presintomáticas, con el apoyo del tamizaje y las pruebas genéticas confirmatorias, es crucial para el diagnóstico precoz (62).

En 2021, un estudio que tuvo como objetivo obtener una visión global de la situación actual y las perspectivas sobre el tamizaje neonatal de la AME, donde recolectaron información de 87 países, identificaron 9 programas de tamizaje neonatal que a la fecha habían detectado 288 recién nacidos con AME de un total de 3.674.277 recién nacidos tamizados (Taiwán, Estados Unidos, Alemania, Bélgica, Australia, Italia, Rusia, Canadá y Japón) (63). La financiación, los métodos de tamizaje, la organización y el proceso de consentimiento variaron entre los programas de tamizaje neonatal de AME. Muchos encuestados señalaron la falta de datos de costo-beneficio como un obstáculo importante para la implementación del tamizaje. Sin embargo, esta investigación estimó que, en los próximos cuatro años, los datos sugieren una cobertura del 24% de recién nacidos de países donde hay un fármaco modificador de la enfermedad disponible y del 8,5% en países sin fármacos modificadores de la enfermedad. Se prevé que la proporción anual de recién nacidos sometidos a pruebas de detección aumente de forma constante en los próximos años. Los expertos expresaron una gran necesidad de implementar el Sistema Nacional de Tamizaje de la AME para mejorar la atención a los pacientes con AME (63).

Una revisión sistemática reciente (2025) examinó el estado actual de los programas de tamizaje neonatal y diagnóstico precoz de enfermedades neuromusculares mediante pruebas genéticas, incluyendo 19 artículos que informaron sobre el tamizaje neonatal de AME en diversas regiones y países (64). La implementación de programas piloto de tamizaje comenzó en Taiwán en 2014, seguido por Nueva York en 2016. Las tasas de incidencia de AME varían notablemente: por ejemplo, en Italia se reportó una tasa de 1 en 6.000, mientras que en Ontario fue de 1 en 28.000. Una de las tasas de incidencia más bajas se observó en Nueva York, lo que podría atribuirse a un mayor uso de la detección preconcepcional, facilitada por una mejor comunicación sobre la enfermedad. En la mayoría de los programas, la *quantitative polymerase chain reaction (qPCR)* es la técnica empleada para el primer nivel de tamizaje. Las pruebas de segundo nivel y las confirmatorias se realizan mediante *multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)* o *droplet digital polymerase chain reaction (dPCR)* (63). Algunos programas, especialmente en sus etapas iniciales, enfrentaron desafíos con falsos positivos; sin embargo, las causas, como el uso de heparina en los tubos de muestreo, han sido identificadas y corregidas. En los últimos años, el tamizaje neonatal para AME ha experimentado un crecimiento exponencial y la mayoría de los países de altos ingresos ahora lo implementan. Una encuesta reciente reveló que el 100% de los recién nacidos

en Estados Unidos y el 66% en Europa se someten a tamizaje neonatal de AME (64).

En relación al costo-beneficio de los programas de tamizaje de la AME (61), recientemente una revisión sistemática evaluó la costo-utilidad de las evaluaciones económicas del tamizaje neonatal de AME donde compararon el tamizaje neonatal con el tratamiento temprano frente al diagnóstico clínico (sin tamizaje) con tratamiento tardío. Aunque los protocolos de tratamiento variaron debido a las diferencias en las estrategias y la disponibilidad del tratamiento, todos los estudios adoptaron una perspectiva social en su análisis y consideraron un horizonte de vida que abarcó desde los 30 meses hasta los 100 años. Consistentemente, el tamizaje neonatal temprano con tratamiento demostró ser más rentable que el tratamiento tardío en todas las evaluaciones (61).

En Colombia, la resolución 207 de 2024 menciona los 10 criterios que Wilson y Jungner definieron en 1968 para incluir patologías en la práctica de tamizaje, donde específicamente se menciona que: "*Dichos criterios, así como otros, son referencia para la inclusión de patologías, por lo que a nivel mundial no existe un consenso único respecto a esto y regiones, países e incluso estados o zonas de un mismo país pueden tener esquemas diferentes de tamizajes. En 2008, se realizó una actualización de los criterios de Wilson y Jungner para incluir patologías en la práctica de tamizaje; estos criterios son:*"

1. *El programa de detección debe responder a una necesidad reconocida;*
2. *Los objetivos del cribado deben definirse desde el principio;*
3. *Debe haber una población objetivo definida;*
4. *Debe haber evidencia científica de la efectividad del programa de detección;*
5. *El programa debe integrar educación, pruebas, servicios clínicos y gestión del programa;*
6. *Debe haber garantía de calidad, con mecanismos para minimizar los riesgos potenciales de detección;*
7. *El programa debe garantizar la elección informada, confidencialidad y respeto por la autonomía;*
8. *El programa debe promover la equidad y el acceso a la detección para toda la población objetivo;*
9. *La evaluación del programa debe planificarse desde el principio;*
10. *Los beneficios generales de las pruebas de detección deben ser mayores que los daños.*

Teniendo en cuenta lo anterior y después de realizar un análisis de estos criterios específicamente para el escenario de AME se puede decir que:

- **Importancia del problema de salud:** La AME es la enfermedad neurodegenerativa más prevalente en la infancia y fue la principal causa monogénica de muerte en lactantes antes de la era terapéutica; en Colombia se estiman 7,05 por 100.000 nacidos vivos y SIVIGILA 2024 notificó 61 casos.
- **Existencia de tratamiento eficaz y aceptado:** Hay tres terapias modificadoras aprobadas por INVIMA: nusinersen, risdiplam y onasemnogen abeparvovec, con indicaciones regulatorias locales explícitas.
- **Disponibilidad de instalaciones para diagnóstico y tratamiento:** El diagnóstico de confirmación (prueba genética del gen SMN1) y el tratamiento (terapias modificadoras) están disponibles en Colombia; sin embargo, en la actualidad no existe un programa nacional de tamizaje neonatal para AME (lo que afecta la ruta de "búsqueda de casos").
- **Fase latente/temprana reconocible:** Tratar presintomáticamente o muy temprano mejora la eficacia; por ello es crucial reconocer la fase presintomática con apoyo del tamizaje y confirmación genética.
- **Prueba de tamizaje adecuada:** Los programas de NBS para AME usan qPCR como primer nivel y MLPA o dPCR como confirmación; problemas iniciales de FP se identificaron y corrigieron.
- **Aceptabilidad de la prueba para la población:** Aunque la evidencia local es insuficiente, la prueba de tamizaje de AME-5q se realiza mediante una muestra de sangre en papel de filtro del talón del recién nacido, el mismo método utilizado para el tamizaje metabólico básico.
- **Historia natural bien comprendida:** En el documento de la entrega se describe detalladamente la clasificación por tipos, curso clínico y historia natural previa a terapias.
- **Política acordada sobre a quién tratar:** Existen criterios regulatorios colombianos (p. ej., por edad/tipo/ copias SMN2) para iniciar tratamiento con las tres terapias.
- **Balance de costos del hallazgo de casos:** La evidencia internacional muestra que el NBS + tratamiento temprano es más costo-efectivo que el diagnóstico clínico + tratamiento tardío, no obstante, el mapeo global reporta falta de datos de costo-beneficio como barrera.

- **Búsqueda de casos como proceso continuo (programa sostenido):** en Colombia, aunque no se realiza tamizaje neonatal para AME, existe elementos normativos suficientes para un despliegue escalonado (fases 1 y 2) y un condicionamiento expreso a evaluación y acto administrativo para una eventual universalización (fase 3), de acuerdo con lo que se puede deducir de la normatividad vigente (Ley 1980/2019 y la Resolución 207/2024)

Tratamiento

La AME es un trastorno complejo que involucra diferentes aspectos de la atención y grupo amplio de profesionales de la salud, donde múltiples aspectos deben abordarse de forma integral y que implican el cuidado agudo, pulmonar, neurológico, muscular, de rehabilitación, ortopédico, nutricional, de salud gastrointestinal y del sistema óseo, así como aspectos relacionados con medicación y el compromiso de otros órganos (65).

Actualmente, el tratamiento de la AME se centra en tres enfoques terapéuticos principales, todos diseñados para aumentar los niveles de la proteína SMN, esencial para la función de las neuronas motoras. Sin embargo, es importante destacar que, hasta la fecha, estas terapias no son curativas, aunque pueden prevenir significativamente el empeoramiento de los síntomas de la AME. Los tratamientos farmacológicos disponibles son (66):

Nusinersen: Esta es una terapia basada en oligonucleótidos anti sentido que actúa sobre el gen SMN2. Su función es restaurar el empalme y la función normales de las transcripciones de SMN2, permitiendo la producción de una proteína SMN completa y funcional.

Risdiplam: Es un modificador de empalme de molécula pequeña del SMN2. Este fármaco mejora la unión de la ribonucleoproteína nuclear pequeña U1 en el exón 7, lo que estabiliza el pre-ARNm de SMN2 y el complejo de ribonucleoproteína nuclear pequeña U1, resultando en una mayor producción de proteína SMN.

Onasemnogén abeparvovec: Se trata de una terapia génica que introduce una copia funcional y completa del gen SMN1 humano en las células del paciente. Al proporcionar una versión correcta del gen defectuoso, busca que el cuerpo produzca de forma autónoma la proteína SMN que le falta.

En Colombia, los fármacos previamente mencionados son las tecnologías aprobadas para el tratamiento de AME¹. Su uso se adhiere estrictamente a las indicaciones establecidas por el INVIMA (Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos), la autoridad sanitaria del país.

También, es crucial enfatizar la importancia de un manejo rehabilitador estandarizado y continuo a largo plazo para los pacientes con AME. La rehabilitación no solo busca modular la progresión de la debilidad muscular intrínseca de la AME, sino que también desempeña un papel vital en la prevención y minimización de complicaciones secundarias. Esto incluye la atrofia muscular por desuso, las contracturas articulares, las deformidades esqueléticas (como la escoliosis, frecuente en AME) y las complicaciones respiratorias restrictivas que se derivan de la debilidad de la musculatura intercostal y diafragmática. Además, un programa de rehabilitación estructurado contribuye significativamente a la optimización de la función motora residual y al mantenimiento de la independencia funcional en la medida de lo posible. A nivel psicosocial, un enfoque rehabilitador integral impacta directamente en la salud mental del paciente y su familia, fomentando la autonomía, la participación social y en última instancia, mejorando sustancialmente la calidad de vida (69). Para lograr esto, se requiere un marco integral de rehabilitación que incluya áreas clave como el manejo de la función motora, función respiratoria, función deglutoria y manejo postural con la paliación de dispositivos de asistencia. Cada una de estas áreas integra procesos específicos de evaluación e intervención, cuidadosamente adaptados a la naturaleza progresiva y multisistémica de la AME

¹Onasemnogén abeparvovec es un medicamento de terapia génica, el cual es producido en células embrionarias de riñón humano mediante tecnología de ADN recombinante (67. Ministerio de Salud y Protección S. Decreto 1782 de 2014. Colombia.; para efectos de la normatividad en el país este producto es clasificado como medicamento biológico, definido por el Decreto 1782 de 2014 como: "Medicamentos derivados de organismos o células vivas o sus partes. Se pueden obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucléico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma. Los medicamentos que resultan de estos tres últimos métodos se denominan biotecnológicos" (68. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios - Centro de información online de m. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Onasemnogén abeparvovec. 2014:1-33.).

(69). Según las recomendaciones actuales, esta población de pacientes necesita atención multidisciplinaria, que involucra diferentes aspectos de la atención y profesionales (neuropediatras, neumólogos, ortopedistas, nutricionistas, gastroenterólogos, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, entre otros profesionales de la salud), donde cada uno de estos aspectos no debe abordarse de forma aislada, sino como parte de un enfoque multidisciplinario (65).

Adicionalmente, la coordinación de la atención es fundamental, y debe ser lo suficientemente flexible para adaptarse a las necesidades cambiantes de las familias. Para que esta coordinación sea efectiva, es indispensable una sólida colaboración entre todos los actores de la red de atención, incluyendo pacientes y cuidadores, profesionales de la salud, aseguradoras y otros servicios. Además, las familias necesitan acceso constante a información actualizada, asesoramiento y apoyo psicosocial para manejar las cargas emocionales y las complejas decisiones de tratamiento que impactan directamente en la calidad y duración de la vida de sus hijos (70).

En resumen, el manejo de la AME busca fundamentalmente prolongar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y reducir la carga de esta grave enfermedad neuromuscular. Dada la amplia gama de deterioro motor y comorbilidades que presentan los pacientes, las guías de tratamiento deben aplicarse de forma individualizada, considerando la edad del paciente, el tipo de AME, su estado médico actual y tratamientos en curso, así como la experiencia local y las particularidades del sistema de atención médica. La colaboración de múltiples profesionales es crucial para abordar las necesidades actuales y futuras, ya que un aspecto esencial de la atención médica en AME es ayudar a cada persona a alcanzar la mejor calidad de vida posible (33).

4.2 Descripción de los medicamentos con indicación para tratamiento de la AME

4.2.1 Nusinersen

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultada en las fuentes de información de EMA - European Medicines Agency, FDA - Food and Drug Administration, AEMPS - Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, WHO - World Health

Organization y UMC - Uppsala Monitoring Centre; respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* para la obtención de la información de clasificación (ATC - Anatomical Therapeutic Chemical classification system), ver **Tabla 3**.

Tabla 3. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
Base de datos	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), U.S. Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)-CIMA, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
Fecha de búsqueda	04/06/2025; 12/06/2025; 19/06/2025; 28/06/2025
Término de búsqueda	Nusinersen

Fuente: Elaboración propia

4.2.1.1 Identificación y descripción del medicamento

Nusinersen es un oligonucleótido antisentido (ASO, por sus siglas en inglés - antisense oligonucleotide), que está indicado para el tratamiento de la AME-5q y promueve la transcripción de la proteína *SMN* completa (71).

El oligonucleótido antisentido es modificado, donde los grupos 2'-hidroxi de los anillos de ribofuranosil son reemplazados por los grupos 2'-O-2-metoxietilo y los enlaces de fosfato se reemplazan por los enlaces de fosforotioato. Nusinersen se une a una secuencia específica en el intrón cadena abajo del exón 7 del transcrito de *SMN2* (72).

Este medicamento se encuentra disponible en Colombia como solución inyectable de administración intratecal con una concentración de 2,4 mg/ml en vial de 5 ml (12 mg/5 ml) (73).

4.2.1.2 Mecanismo de acción

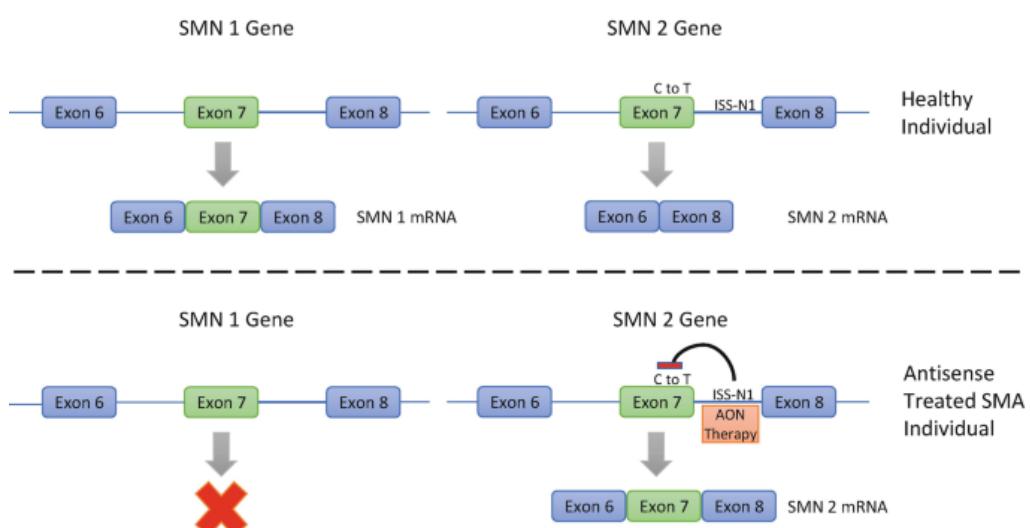
Nusinersen se une a una sección específica del gen *SMN2* (Survival of Motor Neuron) llamada ISS-N1 (Intronic Splicing Silencer N1), ubicada en el intrón 7. Normalmente, esta sección suprime la inclusión del exón 7 en el ARN mensajero

(ARNm), lo que lleva a la producción de una proteína SMN incompleta y no funcional.

Al unirse Nusinersén al ISS-N1, desplaza los factores que suprimen el corte y empalme, permitiendo que el exón 7 se incluya correctamente en el ARNm del SMN2. Esto da como resultado la producción de una proteína SMN funcional y de longitud completa, lo cual es crucial para la supervivencia de las neuronas motoras (74).

El mecanismo de acción se fundamenta en modular el “splicing” o empalme alternativo del gen SMN2, para suplir el déficit del *SMN1*. Nusinersen es un oligonucleótido (fracción de ADN de 18 bases) que actúa aumentando la inclusión del exón 7 en el ARN que produce el gen *SMN2* y colabora en la producción de la proteína de longitud completa (72), ver **Figura 1**.

Figura 1. Mecanismo de acción del nusinersen



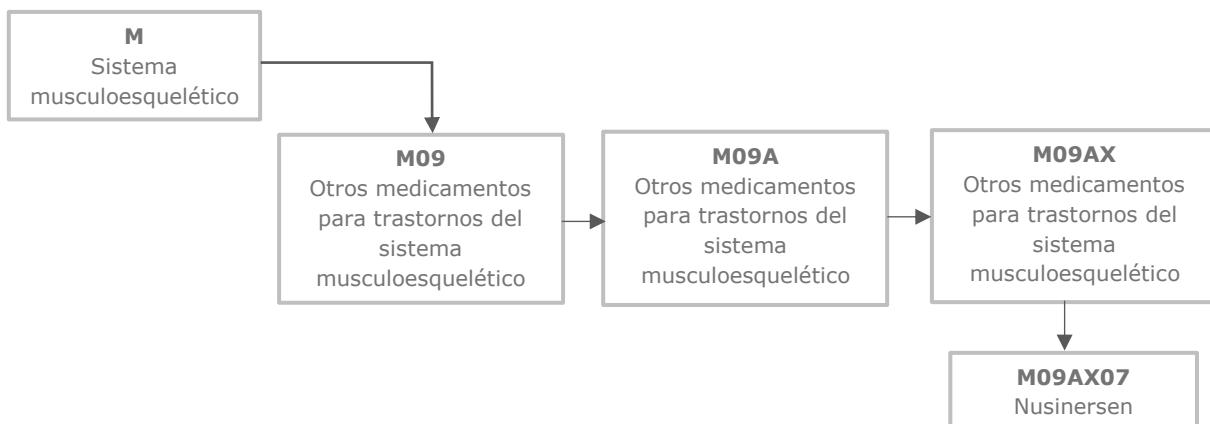
Fuente: Tomado de Goodkey et al., 2018 (72)

4.2.1.3 Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical), el medicamento nusinersen pertenece al sistema muscular-esquelético.

específicamente, al grupo de otros fármacos para los trastornos del sistema musculoesquelético (75), ver **Figura 2**.

Figura 2. Clasificación ATC



Fuente: elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (75)

4.2.1.4 Indicación autorizada en Colombia

El medicamento nusinersen se encuentra aprobado para ser comercializado en Colombia y está indicado para iniciar el tratamiento a pacientes con AME-5q confirmada:

- Diagnóstico genético con 2 o más copias del gen *SMN2* y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada
- Tipo 1 (Werdning-Hoffman) en menores de 6 meses
- Tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo, por lo tanto, se deben revisar de manera individualizada y periódica, la necesidad de continuar con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente (73).

Indicación FDA: Nusinersen es un oligonucleótido antisentido dirigido a la neurona motora de supervivencia 2 (*SMN2*) indicado para el tratamiento de la AME en pacientes pediátricos y adultos (74).

Indicación EMA: Nusinersen está indicado para el tratamiento de la AME-5q (76).

4.2.1.5 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, tales como: dihidrogenofosfato de sodio dihidrato, hidrogenofosfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidrato, cloruro de magnesio hexahidratado, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico (77).

4.2.1.6 Precauciones y advertencias

Procedimiento de punción lumbar: Se pueden presentar reacciones adversas luego del procedimiento de punción lumbar (por ejemplo: aracnoiditis, dolor de espalda, cefalea y vómitos), así como también posibles dificultades relacionadas con la vía de administración intratecal en pacientes con escoliosis o muy jóvenes (77).

Para guiar la administración intratecal del medicamento nusinersen, el médico puede ordenar algunas ayudas diagnósticas como técnicas de imagen o ecografía. No obstante, si hay sospecha de aracnoiditis se prefiere realizar una imagen por resonancia magnética – IRM, con el fin de confirmar la sospecha y poder evaluar el alcance de la inflamación, teniendo en cuenta que si se confirma aracnoiditis no se puede administrar el medicamento hasta que se descarte la inflamación local (77).

Trombocitopenia y anomalías en la coagulación: Se han observado anomalías de la coagulación y trombocitopenia, incluyendo trombocitopenia aguda grave, tras la administración de algunos oligonucleótidos antisentido, por lo cual los pacientes pueden presentar un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por lo anterior, es necesario realizar un recuento de plaquetas y pruebas de coagulación al inicio del estudio y antes de cada administración del medicamento, y según sea clínicamente necesario (74).

Toxicidad renal: Se ha observado toxicidad renal, incluyendo glomerulonefritis potencialmente mortal tras la administración de oligonucleótidos antisentido, ya que el nusinersen se elimina en el riñón, por ello, es necesario realizar una

prueba cuantitativa de proteínas en orina (preferiblemente con una muestra de orina de la primera mañana) al inicio y antes de cada dosis del medicamento. Así, cuando la concentración de proteínas en orina sea superior a 0,2 g/L, se debe considerar repetir la prueba y realizar una nueva evaluación (74).

Hidrocefalia: Se han notificado casos de hidrocefalia (acumulación anormal de líquido cefalorraquídeo en el cerebro) comunicante no asociada a meningitis ni a hemorragias con nusinersen. En algunos pacientes se les ha implantado una válvula de derivación ventriculoperitoneal (para tratar o prevenir la hidrocefalia), sin embargo, a pesar de que se desconocen los riesgos o beneficios de este tratamiento, se debe considerar en pacientes con disminución del nivel de conciencia para detectar hidrocefalia (74).

Embarazo: No hay datos adecuados del desarrollo de riesgos asociados con el uso del medicamento en mujeres embarazadas. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal en estudios con animales en los que se administró el medicamento por inyección subcutánea a ratones y conejos durante el embarazo (74). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de nusinersen durante el embarazo (77).

Lactancia: No se conoce información si nusinersen o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos y niños. Es necesario suspender el tratamiento o interrumpir la lactancia, según riesgo-beneficio para el niño y la madre (77).

Fertilidad: No hay datos disponibles relacionados con los efectos potenciales sobre la fertilidad en humanos. En los estudios con animales no se observaron efectos sobre la fertilidad de machos y hembras (77).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: La influencia del medicamento sobre la capacidad para utilizar máquinas y conducir es nula o insignificante (77).

4.2.1.7 Dosificación

La dosis recomendada es de 12 mg (5 ml) por administración; el tratamiento se debe iniciar lo antes posible tras el diagnóstico con 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63. A partir de entonces, se debe administrar una dosis de

mantenimiento una vez cada 4 meses. Este medicamento se administra por vía intratecal mediante punción lumbar (77).

4.2.1.8 Información de comercialización

Nusinersen fue aprobado inicialmente en Estados Unidos por la FDA el 23/12/2016 (74) y al año siguiente fue aprobada su comercialización en Europa por la EMA el 30/05/2017 (76), posteriormente en Canadá el 29/06/17 por Health Canada (78) y el 2/11/2017 en Australia por la TGA - Therapeutic Goods Administration (Administración de Productos Terapéuticos) (71).

En Colombia, según la base de datos del INVIMA, nusinersen cuenta con un registro sanitario vigente (73); adicionalmente, el medicamento fue aprobado para su inclusión en las normas farmacológicas a través del Acta No. 5 de 2017 por la Comisión Revisora Sala Especializada de Moléculas Nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos (79). En el anexo 7- Tabla 48 se muestra en detalle la información de comercialización de este medicamento..

4.2.1.9 Perfil de seguridad

Reacciones adversas

Los eventos adversos más frecuentes del medicamento reportados en los estudios abiertos en pacientes con inicio tardío fueron cefalea (50%), dolor de espalda (41%) y síndrome post-punción lumbar (41%). La mayoría se produjeron después de los 5 días posteriores a la punción lumbar (77).

Según el reporte FAERS por sus siglas en inglés (FDA Adverse Event Reporting System) o Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA se obtuvieron resultados de informes sobre nusinersen desde el primer trimestre de 2017 hasta el tercer trimestre de 2023. Utilizando terminología MedDRA, se encontró que, de un total de 11.485.105 informes de eventos adversos a medicamentos, 5.772 estaban relacionados con nusinersen. Mediante el análisis de minería de señales, se identificaron 218 señales de tiempo de tratamiento (TP) que involucraban a 27 SOC (System Organ Class) (80).

La mayoría de los informes se originaron en Estados Unidos (75,66%), mientras que en países como Brasil, Turquía, Argentina y China se registraron menos informes. Entre los resultados de los EA notificados, se encontraban:

hospitalización inicial o prolongada (31,24%), seguida de la muerte (10,36%). Los datos sobre el momento de los EA mostraron que el 11,57% de los informes se realizaron entre 0 y 30 días después del uso del medicamento (80).

En este estudio se observó que la mayor proporción de informes de eventos adversos se registró en menores de 18 años. El estudio descubrió EA relacionados con trastornos del metabolismo y la nutrición, trastornos psiquiátricos y trastornos cardíacos (SOC - System Organ Class), que no se mencionaron en la información del producto. También se destacó complicaciones directamente relacionadas con el método de inyección intratecal, como el aumento de la presión del LCR (líquido cefalorraquídeo) y el recuento positivo de glóbulos rojos en el LCR, así como los EA relacionados con el método de administración, como la escoliosis neuromuscular y la colocación de un reservorio de líquido cefalorraquídeo. Cabe destacar que los EA relacionados con anomalías de la función renal, como la relación proteína/creatinina en orina anormal y la presencia de proteínas en orina, presentan una mayor frecuencia de aparición e intensidad de señal, lo que indica que podrían ser nuevos riesgos potenciales asociados al tratamiento con nusinersen. Estos hallazgos resaltan áreas que requieren mayor atención e investigación (80).

4.2.1.10 Vigilancia poscomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el producto nusinersen (ver **Tabla 4**).

Tabla 4. Información vigilancia poscomercialización nusinersen

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/ Consultada: 19/06/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 19/06/2025	La búsqueda no produjo resultados

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
EMA	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 19/06/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO - Uppsala Monitoring Centre	http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 19/06/2025	La búsqueda del principio activo nusinersen, arrojó un resultado de 8.582 reportes de posibles efectos secundarios. Siendo los de mayor reporte: <ul style="list-style-type: none"> - Envenenamiento por lesiones² y complicaciones de procedimientos (16%; 2.229 RAMs (Reacciones Adversas a Medicamentos) RAM representativas: síndrome post punción lumbar (895), dolor de procedimiento (535) y caídas (160) - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (16%; 2.158 RAMs) RAM representativas: pirexia (402), astenia (295) y fatiga (226) - Infecciones e infestaciones (13%; 1.819 RAMs) RAM representativas: neumonías (355), nasofaringitis (188) e influenza (145) - Trastornos del sistema nervioso (11%; 1.546 RAMs) RAM representativas: dolor de cabeza (670), disfunción motora (94) y mareos (68)

Fuente: Elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

4.2.2 Risdiplam

² El envenenamiento por lesiones se refiere a la intoxicación que ocurre como resultado de la exposición a sustancias tóxicas a través de una lesión, ya sea por ingestión, inhalación, contacto con la piel o los ojos.

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultada en las fuentes de información de EMA, FDA, AEMPS, WHO y UMC; respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology para la obtención de la información de clasificación ATC (ver **Tabla 5**).

Tabla 5. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
Base de datos	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
Fecha de búsqueda	02/06/2025, 05/06/2025, 19/06/2025, 28/06/2025
Término de búsqueda	Risdiplam

Fuente: Elaboración propia.

4.2.2.1 Identificación y descripción del medicamento

Risdiplam es un medicamento modificador de empalme de ARNm biodisponible por vía oral utilizado en el tratamiento de la AME-5q, ya que aumenta las concentraciones sistémicas de la proteína *SMN* al mejorar la eficiencia de la transcripción del gen *SMN2* (81).

El principio activo risdiplam, es una pequeña molécula que permite que el gen *SMN2* produzca la proteína completa, la cual puede funcionar con normalidad. Se espera que esto aumente la supervivencia de las neuronas motoras, reduciendo así los síntomas actuales de la enfermedad y ralentizando su progresión (82).

Este medicamento se encuentra disponible en el país como polvo para reconstituir a solución oral; el cual una vez reconstituido tiene una concentración de 0.75 mg/ml x 80 ml (60 mg/80 ml) (73).

4.2.2.2 Mecanismo de acción

Risdiplam es un medicamento diseñado para tratar la AME con origen en mutaciones del gen *SMN1* en el cromosoma 5q causantes de la deficiencia de la

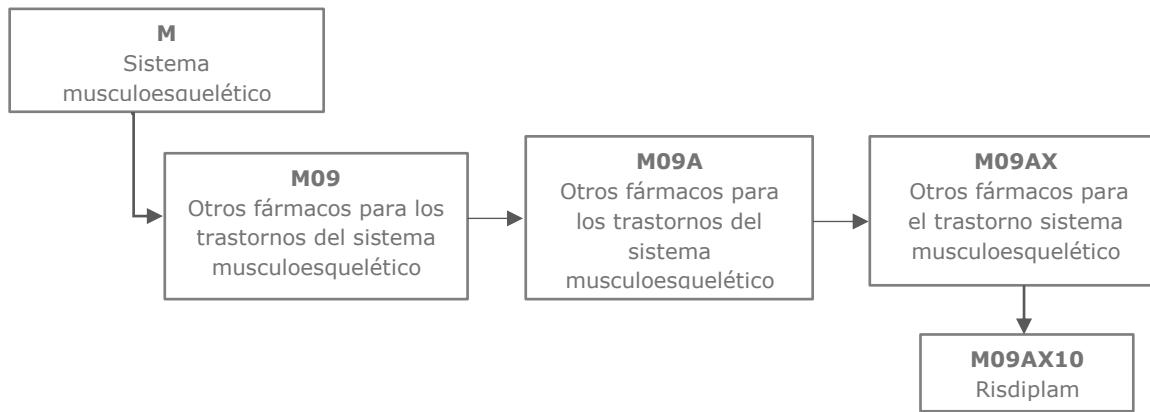
proteína *SMN*, ya que es un modificador del empalme del pre-ARNm de supervivencia de la neurona motora 2 (*SMN2*). La deficiencia de la proteína SMN funcional está directamente relacionada con la fisiopatología de la AME, que incluye pérdida progresiva de neuronas motoras y debilidad muscular (83).

Risdiplam corrige el empalme del *SMN2* para desplazar el equilibrio de la exclusión del exón 7 a la inclusión del exón 7 en la transcripción de ARNm, lo que provoca un aumento y mantenimiento de la producción de proteína SMN funcional y estable (83).

4.2.2.3 Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, risdiplam pertenece al sistema muscular-esquelético, específicamente, al grupo de otros fármacos para los trastornos del sistema musculoesquelético (75), ver **Figura 3**.

Figura 3. Clasificación ATC



Fuente: elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (75)

4.2.2.4 Indicación autorizada en Colombia

El risdiplam cuenta con autorización para ser comercializado en Colombia, y está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con AME-5q confirmada con:

- Diagnóstico genético con 2 o más copias del gen *SMN2* y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada.
- Tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad (no se dispone de información sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo, por ello todos los casos deben ser revisados de forma individualizada y periódica, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente) (73).

Indicación EMA: Risdiplam está indicado para el tratamiento de la AME-5q en pacientes con un diagnóstico clínico de AME tipo 1, 2 o 3, o que tienen entre una y cuatro copias del gen *SMN2* (76).

Indicación FDA: Risdiplam es un modificador del empalme de *SMN2* indicado para el tratamiento de la AME en pacientes pediátricos y adultos (82).

4.2.2.5 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, que son: manitol, isomaltosa, ácido tartárico, benzoato sódico, macrogol/polietilenglicol 6000, sucralosa, ácido ascórbico y edetato disódico dihidrato (83).

4.2.2.6 Precauciones y advertencias

Generales: Para los pacientes con intolerancia a la fructosa/azúcar, existe la posibilidad de exceder la dosis diaria máxima recomendada de fructosa/azúcar con la pauta posológica recomendada, ya que contiene el excipiente isomaltosa (2,97 mg por ml), por lo que los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento (81, 83).

Dependencia/tolerancia: No se conoce si tiene potencial de provocar abuso ni dependencia (81).

Conducción y manejo de maquinaria: No se conoce si tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria (81).

Toxicidad embriofetal potencial: Es necesario informar a los pacientes en edad fértil de los riesgos y sobre el uso de métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta al menos 1 mes después de la última

dosis si son mujeres, y 4 meses después de la última dosis si son varones, ya que se ha observado toxicidad embriofetal en estudios con animales. Importante verificar que la paciente mujer en edad fértil está o no embarazada (81).

Posibles efectos en la fertilidad masculina: Según los datos anteriores, los pacientes varones no deben donar esperma durante el tratamiento y durante 4 meses después de la última dosis del medicamento (83).

Sodio: El risdiplam contiene 0,375 mg de benzoato sódico por ml, este último puede aumentar la ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en recién nacidos (de hasta 4 semanas de edad). También, contiene < 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 5 mg, lo que significa "exento de sodio" (83).

Precauciones para la preparación de risdiplam: Se debe evitar la inhalación y el contacto directo con la piel o las mucosas del polvo seco y la solución reconstituida. En caso de contacto, se debe lavar bien con agua y jabón y enjuagar los ojos con abundante agua. Es necesario usar guantes desechables durante la preparación y la limpieza del producto (83).

Hepático/biliar/pancreático: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, ya que fue evaluada la farmacocinética de una dosis única de 5 mg de risdiplam, en adultos con esta condición, sin observarse un impacto significativo. La insuficiencia hepática grave no se ha estudiado y podría aumentar la exposición a risdiplam (81).

Oftalmológico: Los efectos sobre la estructura retiniana observados en los estudios de seguridad no clínicos (incluyendo la degeneración irreversible de los fotorreceptores) no se han observado en estudios clínicos con pacientes con AME. Sin embargo, los datos a largo plazo son limitados. Por lo tanto, no se ha establecido la relevancia clínica a largo plazo de estos hallazgos no clínicos (81).

Renal: Risdiplam no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal (81).

4.2.2.7 Dosificación

La dosis diaria recomendada se determina en función de la edad y el peso corporal; este medicamento se administra una vez al día por vía oral después

de las comidas y preferiblemente a la misma hora del día. A continuación, se muestra la dosificación recomendada por edad y peso corporal:

- <2 meses de edad: 0,15 mg/kg
- 2 meses a <2 años de edad: 0,20 mg/kg
- ≥2 años de edad (<20 kg): 0,25 mg/kg
- ≥2 años de edad (≥20 kg): 5 mg

No se ha estudiado el tratamiento con una dosis mayor de 5 mg (83).

4.2.2.8 Información de comercialización

El 07/08/2020 risdiplam fue aprobado por los Estados Unidos por parte de la FDA (82), al año siguiente lo hizo la EMA el 26/03/2021 (76), el 2/06/2021 fue aprobado por TGA (71) y el 27/07/2021 por Health Canada (78)..

En Colombia, según la base de datos del INVIMA, risdiplam cuenta con un registro sanitario vigente (73); adicionalmente, el medicamento fue aprobado para su inclusión en las normas farmacológicas a través del Acta No. 1 de 2023 por la Comisión Revisora Sala Especializada de Moléculas Nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos (84). En el anexo 7- Tabla 48 se muestra en detalle la información de comercialización de este medicamento.

4.2.2.9 Perfil de seguridad

Reacciones Adversas

Las RAMs más frecuentes observadas en los estudios clínicos de risdiplam en **pacientes con AME de inicio temprano**, fueron: pirexia (54,8%), erupción cutánea (29%) y diarrea (19,4%).

No obstante, las RAMs más frecuentes en **pacientes con AME de inicio tardío** fueron: pirexia (21,7%), dolor de cabeza (20%), diarrea (16,7%) y erupción cutánea (16,7%). En ambos casos dichas reacciones se dieron sin un patrón clínico o temporal identificable, por lo que se resolvieron a pesar de la continuación del tratamiento (84).

4.2.2.10 Vigilancia poscomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el producto risdiplam (ver **Tabla 6**).

Tabla 6. Información vigilancia poscomercialización risdiplam

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/ Consultada: 19/06/2025	La búsqueda no produjo resultados
FDA	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 19/06/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 19/06/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO - Uppsala Monitoring Centre	http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 19/06/2025	La búsqueda del principio activo risdiplam, arrojó un resultado de 4.045 reportes de posibles efectos secundarios. Siendo los de mayor reporte: - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (19%; 1.282 RAMs) RAM representativas: sin eventos adversos (259), astenia (222) y fatiga (164) - Trastornos gastrointestinales (16%, 1.126 RAMs) RAM representativas: diarrea (393), náuseas (393) y vómito (119). - Infecciones e infestaciones (12%; 792 RAMs) RAM representativas: neumonía (182), COVID-19 (96) e infección urinaria (85)

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
		<ul style="list-style-type: none"> - Envenenamiento por lesiones y complicaciones de procedimientos (8%; 539 RAMs) RAM representativas: problema de omisión de dosis del producto (67), uso off label (56) y caídas (54) - Investigaciones (7%; 482 RAMs) RAM representativas: incrementos de peso (103), pérdida de peso (69) e incremento de frecuencia cardiaca (38)

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

4.2.3 Onasemnogene abeparvovec

La información sobre las propiedades farmacológicas, comercialización y de seguridad del medicamento fue consultada en las fuentes de información de EMA, FDA, AEMPS, WHO y UMC; respecto a las indicaciones autorizadas, contraindicaciones y precauciones, la búsqueda se realizó en la base de datos del INVIMA, debido a que en ésta se encuentra la información del registro sanitario aprobado en Colombia; por último, se consultó en la base de datos del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology para la obtención de la información de clasificación ATC (ver **Tabla 7**).

Tabla 7. Búsquedas realizadas para obtener información del medicamento

Tipo de búsqueda	Información farmacológica y de seguridad de la tecnología
Base de datos	INVIMA, FDA, EMA, AEMPS, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.
Fecha de búsqueda	03/06/2025, 08/06/2025, 19/06/2025; 29/06/2025
Término de búsqueda	Onasemnogene abeparvovec

Fuente: Elaboración propia.

4.2.3.1 Identificación y descripción del medicamento

Onasemnogene abeparvovec es un fármaco biológico de terapia génica diseñado para tratar la AME y está compuesto por cápsides del virus adenoasociado tipo 9 (AAV9) que actúan como vehículos de entrega. Dentro de estas cápsides, se encuentra un transgén *SMN1* funcional junto con promotores sintéticos. Una vez injectado, el onasemnogene abeparvovec penetra en los nervios proporcionando

a las células una copia funcional del gen *SMN1*, lo que permite la producción de suficiente proteína *SMN*. Esta restauración de la proteína *SMN* funcional es crucial para mejorar la función nerviosa en pacientes con AME, ya que compensa la deficiencia genética subyacente que causa la enfermedad (76).

El onasemnogene abeparvovec se produce en células embrionarias de riñón humano mediante tecnología de ADN recombinante (85).

Este medicamento se encuentra disponible en Colombia como una suspensión de administración intravenosa que contiene 2×10^{13} genomas vectoriales/ml (73). Los viales contendrán un volumen extraíble no inferior a 5,5 ml o bien a 8,3 ml. La cantidad total de viales y la combinación de volúmenes de llenado en cada envase terminado estará personalizada con la dosis requerida para satisfacer los requisitos de administración de los pacientes en forma individual según función de su peso (85).

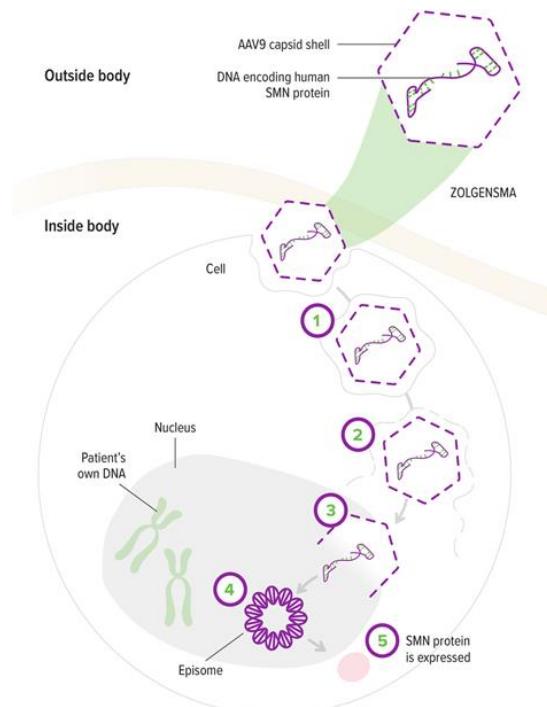
4.2.3.2 Mecanismo de acción

La terapia génica de onasemnogén abeparvovec está diseñada para introducir una copia funcional del gen *SMN1*; en las células transducidas lo que supone un abordaje de la causa de esta enfermedad monogénica, ya que proporciona una fuente alternativa de expresión de la proteína *SMN* en las motoneuronas, se espera que fomente la supervivencia y la función de las motoneuronas transducidas (85).

Onasemnogene abeparvovec administra un transgén *SMN1* humano estable y plenamente funcional a través de un vector AAV recombinante sin capacidad de replicación que utiliza la cápside del AAV9, la cual ha demostrado que puede atravesar la barrera hematoencefálica y transducir las motoneuronas. De esta manera el gen *SMN1* que está presente en el onasemnogene abeparvovec, puede residir como un episoma de ADN en el núcleo de las células transducidas y se espera que se exprese en forma estable por un periodo prolongado en las células posmitóticas. Actualmente, se desconoce si el virus AAV9 puede provocar alguna enfermedad en humanos. La introducción del transgén en las células diana se realiza mediante una molécula bicatenaria autocomplementaria. Un promotor constitutivo específico (híbrido de β -actina de pollo potenciada por citomegalovirus) impulsa su expresión, garantizando la producción constante de la proteína SMN. La eficacia de este mecanismo de acción se ha confirmado a

través de estudios preclínicos y datos de biodistribución en humanos (86), ver **Figura 4**.

Figura 4. Mecanismo de acción del Onasemnogén abeparvovec



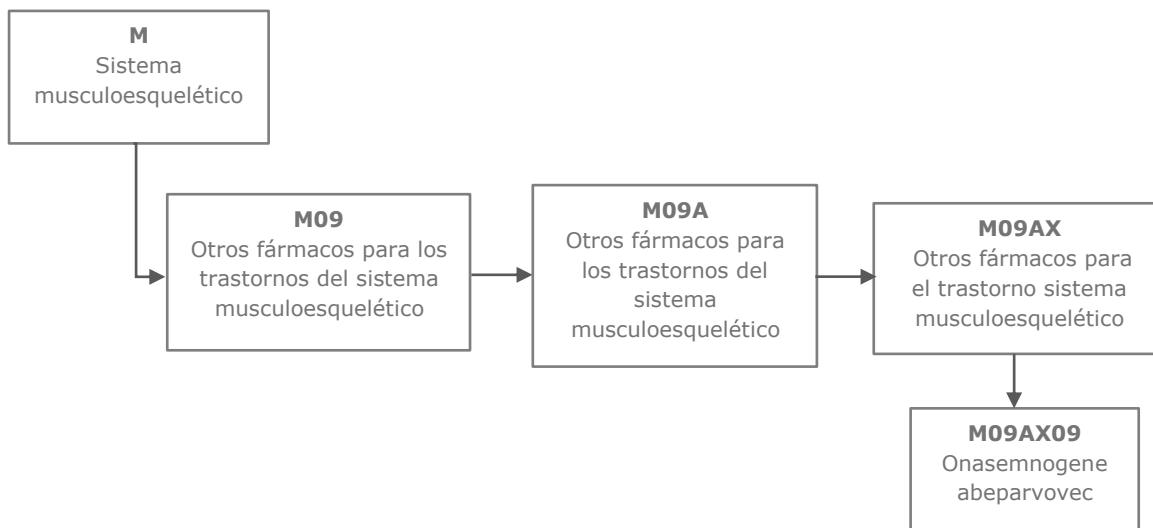
1. El vector AAV9 penetra en las neuronas motoras
2. El vector AAV9 transporta el gen *SMN* al núcleo celular
3. El gen *SMN* se introduce en las células diana como ADN recombinante autocomplementario
4. Los extremos autocomplementarios forman un episoma circular que puede persistir en el núcleo de las neuronas motoras. Estas células no se dividen.
5. Esto produce una rápida activación y la expresión continua del gen *SMN*, lo que conduce a la producción de la proteína *SMN*

Fuente: Tomado de información de prescripción Zolgensma® (87)

4.2.3.3 Clasificación ATC

De acuerdo con la clasificación ATC, onasemnogene abeparvovec pertenece al sistema muscular-esquelético, específicamente, al grupo de otros fármacos para los trastornos del sistema musculoesquelético (75), ver **Figura 5**.

Figura 5. Clasificación ATC



Fuente: elaboración propia a partir del ATC/DDD Index 2025 (75)

4.2.3.4 Indicación autorizada en Colombia

Onasemnogén abeparvovec está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con AME con mutaciones bialélicas en el gen *SMN1* (73).

Limitaciones de uso:

- No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la administración repetida de onasemnogén abeparvovec.
- No se ha evaluado el uso de onasemnogén abeparvovec en pacientes con AME avanzada (por ejemplo, parálisis completa de las extremidades, dependencia permanente del ventilador) (73). **Indicación EMA:** Onasemnogén abeparvovec está indicado para el tratamiento de:
 - Pacientes con AME-5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y un diagnóstico clínico de AME tipo 1.
 - Pacientes con AME-5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y hasta 3 copias del gen *SMN2* (76).

Indicación FDA: Onasemnogén abeparvovec es una terapia génica basada en un vector del virus adenoasociado (AAV) indicada para el tratamiento de

pacientes pediátricos menores de 2 años con AME con mutaciones bialélicas en el gen *SMN1* (86).

4.2.3.5 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, entre ellos: trometamina, cloruro de magnesio, cloruro de sodio, poloxámero 188 y ácido clorhídrico (85).

4.2.3.6 Precauciones y advertencias

Trazabilidad: Es necesario dejar registrado el nombre y el número de lote del medicamento administrado con el fin de mejorar la trazabilidad (85).

Hepatotoxicidad: Se han notificado casos de insuficiencia hepática aguda y daño hepático grave con desenlace mortal. Además, se puede producir elevación de las aminotransferasas con onasemnogene abeparvovec (85). Teniendo en cuenta lo anterior, es importante evaluar (antes de la infusión de la terapia génica), mediante examen clínico y análisis de laboratorio, si el paciente tiene preexistencia de insuficiencia hepática y realizar monitorización posterior a la infusión o según indicación clínica, ya que estos pacientes tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad. Adicionalmente, se debe administrar corticosteroides sistémicos a todos los pacientes antes y después de la infusión de la terapia génica, a fin de mitigar las posibles elevaciones de aminotransferasas (86).

También, es importante evaluar con una frecuencia semanal los valores de AST/ALT/bilirrubina total durante el primer mes a partir de la perfusión de onasemnogene abeparvovec y durante el periodo de la reducción de los corticosteroides, teniendo en cuenta que la dosis de prednisolona no se debe disminuir hasta que los niveles de AST/ALT sean inferiores a 2 veces el LSN (Límite Superior de la Normalidad) y la bilirrubina total vuelva a los niveles normales. Si el paciente está clínicamente estable, sin evidencia de hallazgos relevantes después de la reducción gradual de corticosteroides, se debe realizar seguimiento de la función hepática cada dos semanas por un mes más (88).

La presencia de hepatotoxicidad inmunomediada puede necesitar un ajuste en el régimen inmunomodulador (mayor duración del tratamiento con

corticosteroides, aumento de la dosis o una prolongación en el tiempo para la reducción gradual de los mismos). Este tipo de hepatotoxicidad puede aparecer normalmente dentro de los 2 meses a partir de la administración, a pesar de recibir corticosteroides antes y después de la perfusión. Debido a lo anterior, es necesario evaluar el riesgo beneficio, sobre todo en aquellos pacientes con insuficiencia hepática preexistente o infección viral hepática aguda puesto que podrían tener un mayor riesgo de daño hepático grave agudo. Es importante tener en cuenta que los estudios han mostrado una mayor elevación de la AST y la ALT, en pacientes con edad entre los 1,5 y los 9 años y con un peso que oscila entre los 8,5 y los 21 kg (86, 88).

Por lo tanto, los pacientes con empeoramiento de los resultados de las pruebas de la función hepática y/o signos o síntomas de enfermedad hepática aguda, deben ser evaluados clínicamente de forma inmediata y monitorizados estrechamente. En caso de sospecha de daño hepático, se debe consultar de forma inmediata con un pediatra gastroenterólogo o hepatólogo, recomendándose un ajuste del régimen inmunomodulador y la realización de pruebas adicionales, tales como: determinación de albúmina, tiempo de protrombina e INR. Adicionalmente, se debe consultar al médico si el paciente presenta dolor o sensibilidad en la parte superior del abdomen, heces pálidas, orina oscura, pérdida de apetito, náuseas, vómitos u ojos o piel amarillentos. Estos podrían ser síntomas de un problema hepático grave (88).

Riesgo de carcinogenicidad como resultado de la integración del vector:
Existe un riesgo teórico de tumorigenidad debido a la integración del ADN del vector AAV en el genoma, ya que onasemnogene abeparvovec se compone de un vector AAV9 recombinante y no replicante, cuyo ADN persiste principalmente en forma episómica (88). Así, tras una exposición natural puede tener lugar la formación de anticuerpos anti AAV9. Se han llevado a cabo varios estudios sobre la prevalencia de anticuerpos anti AAV9 en la población general, que muestran tasas bajas de exposición previa al AAV9 en la población pediátrica (85). No obstante, se desconoce si pudiese contribuir al riesgo de tumorigenidad, ya que no se ha establecido una relación causal con onasemnogene abeparvovec (88). Por lo tanto, se deben realizar pruebas de detección de anticuerpos anti AAV9 a los pacientes antes de la perfusión y repetir la prueba si se informan títulos de anticuerpos anti AAV9 mayores de 1:50 (86).

AME avanzada: Dado que AME causa un daño progresivo e irreversible a las motoneuronas, el efecto de onasemnogene abeparvovec en pacientes sintomáticos está directamente ligado a la fase de la enfermedad al iniciar el tratamiento. Intervenir tempranamente maximiza los beneficios. Aunque los pacientes con AME avanzada no alcanzarán el mismo desarrollo motor de sus pares sin la enfermedad, pueden obtener mejoras clínicas significativas con la terapia génica, dependiendo de la progresión de su condición al momento del tratamiento (85). El médico tratante debe considerar que el beneficio se disminuye sustancialmente en pacientes con debilidad muscular profunda e insuficiencia respiratoria (pacientes con ventilación permanente y los pacientes que no pueden tragarse). El perfil beneficio/riesgo de onasemnogene abeparvovec no se ha determinado para pacientes con AME avanzada que requieren ventilación asistida permanente y no muestran potencial de desarrollo (85).

Trombocitopenia: Se han reportado casos de disminución transitoria del recuento plaquetario de hasta $< 25 \times 10^9/l$ en las tres semanas siguientes a la administración, aunque en la mayoría de los casos, dicha reducción se observa más en la primera semana después de la perfusión de onasemnogene abeparvovec. Por lo anterior, se debe monitorear el recuento de plaquetas antes de la infusión y durante las dos primeras semanas posteriores a la infusión y de forma regular posteriormente (al menos una vez por semana durante el primer mes; cada dos semanas durante el segundo y tercer mes o hasta que el recuento de plaquetas vuelva a los valores iniciales) (86, 88).

Un estudio pequeño en niños con pesos entre ≥ 8.5 y ≤ 21 kg (edades entre de 1.5 - 9 años) reveló una incidencia de trombocitopenia notablemente más alta (20/24 pacientes) en comparación con la observada en otros estudios con pacientes de peso < 8.5 kg (22/99 pacientes) (86).

Este medicamento puede provocar en los pacientes hematomas o sangrado con mayor facilidad. Por ello, se debe tener especial cuidado para evitar lesiones, evitar deportes bruscos o situaciones que den pie a la formación de hematomas, cortes o lesiones (85).

Troponina I elevada: Se ha notado un aumento en los niveles de troponina I cardíaca después de la perfusión con onasemnogene abeparvovec, lo que sugiere una posible lesión del tejido miocárdico. Por esta razón, y dada la toxicidad cardíaca observada en estudios con ratones, es crucial medir los

niveles de troponina I antes de su administración y continuar monitoreándolos clínicamente después. En caso de ser necesario, se puede considerar la consulta con un especialista en cardiología (85). En ensayos clínicos se ha reportado aumento en los niveles de troponina I cardíaca (hasta 0,176 mcg/L) tras la infusión del medicamento (88). Por lo que se debe consultar de inmediato al médico si el paciente presenta dolor o molestias en el pecho, ritmo cardíaco acelerado o irregular, hinchazón de pies y pantorrillas, o dificultad para respirar (86).

Microangiopatía trombótica: En etapas post comercialización se reportaron varios casos de microangiopatía trombótica (MAT), una condición grave y potencialmente mortal. Estos casos, se manifestaron generalmente a las dos semanas de la perfusión, caracterizados por una disminución de plaquetas y anemia hemolítica. Se han reportado casos mortales y también se observó daño renal agudo, a veces, con activación simultánea del sistema inmunitario (como por infecciones o vacunaciones) (85). Dado que la trombocitopenia es un indicador clave de MAT, es crucial monitorear de cerca los recuentos de plaquetas en las tres semanas posteriores a la perfusión y de forma regular después. Si se detecta trombocitopenia, se requiere una evaluación inmediata para detectar anemia hemolítica y daño renal. Ante cualquier signo, síntoma o hallazgo de laboratorio que sugiera MAT, se debe consultar de inmediato a un especialista para un manejo adecuado. Además, es fundamental informar a los cuidadores sobre los síntomas de MAT (disminución de la producción de orina, convulsiones, dolor torácico intenso, debilidad repentina en brazos o piernas, o sangrado o hematomas inusuales) y aconsejarles buscar atención médica urgente si estos aparecen (85, 88).

Respuesta inmunitaria sistémica: Antes de la perfusión con este medicamento, es crucial que los pacientes tengan una salud general estable, incluyendo adecuada hidratación y nutrición, y ausencia de infecciones. El tratamiento debe posponerse si hay infecciones activas, ya sean agudas (como infecciones respiratorias o hepatitis aguda) o crónicas no controladas (como hepatitis B crónica), hasta que la infección se resuelva y el paciente se estabilice. Es importante tener en cuenta que el régimen inmunomodulador asociado puede agravar el curso de las infecciones, como las respiratorias, ya que los pacientes con infecciones fueron excluidos de los estudios clínicos. Debido a esto, se recomienda una vigilancia intensificada para prevenir, monitorear y manejar infecciones antes y después del tratamiento. Esto incluye la profilaxis y la

actualización de vacunaciones estacionales, como la del virus sincitial respiratorio (VSR). Siempre que sea posible, el calendario de vacunación del paciente debe ajustarse para considerar la administración concomitante de corticosteroides antes y después de la perfusión. Finalmente, si el tratamiento con corticosteroides se prolonga o la dosis aumenta, los médicos deben estar atentos a la posible aparición de insuficiencia suprarrenal (86, 88).

Reacciones relacionadas con la perfusión y reacciones anafilácticas: Se han presentado reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia. Los signos y síntomas pueden incluir erupción cutánea, urticaria, vómitos, disnea, síntomas respiratorios o alteraciones de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Por lo que, se debe monitorear a los pacientes durante y después del tratamiento con la terapia génica. Si se llegase a producir una reacción relacionada con la infusión, esta debe interrumpirse y administrar tratamiento de soporte para controlarla según corresponda. La infusión solo podrá reanudarse según la evaluación clínica (86).

Excreción: Los pacientes que reciben onasemnogene abeparvovec excretan temporalmente el medicamento, principalmente a través de los desechos corporales. Por esta razón, los cuidadores y familiares deben seguir unas pautas de higiene estrictas:

- Higiene de manos: es esencial lavarse las manos correctamente después de cualquier contacto directo con los desechos del paciente, durante al menos un mes después del tratamiento.
- Desecho de pañales: los pañales desechables deben colocarse en bolsas plásticas dobles bien selladas antes de ser eliminados con la basura doméstica (85).

Donación de sangre/órganos/tejidos y células: Los pacientes tratados con esta terapia génica no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante (85).

Contenido de sodio: Este medicamento contiene 4,6 mg de sodio por ml, lo que equivale al 0,23% de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Cada vial de 5,5 ml contiene 25,3 mg de sodio, y cada vial de 8,3 ml contiene 38,2 mg de sodio (85).

4.2.3.7 Dosificación

La posología de este medicamento se basa en una dosis nominal de $1,1 \times 10^{14}$ vg/kg; el volumen total se determina en función del peso corporal del paciente. Se debe tener en cuenta que la administración es exclusivamente mediante perfusión intravenosa lenta (aproximadamente 60 minutos) en una dosis única. En la Tabla 8 se muestra la dosis recomendada para pacientes que pesan 2,6 a 21,0 kg (85):

Tabla 8. Dosis recomendada en función del peso corporal del paciente

Rango de peso del paciente (kg)	Dosis (vg)	Volumen total de dosis ^a (ml)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3

Rango de peso del paciente (kg)	Dosis (vg)	Volumen total de dosis ^a (ml)
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

4.2.3.8 Información de comercialización

Onasemnogene abeparvovec fue aprobado inicialmente por Estados Unidos a través de la FDA el 24/05/2019 (86), luego en Australia el 24/02/2021 por la TGA (71), el 10/03/2021 en Canadá por Health Canada (78), y posteriormente por la Unión Europea a través de la EMA el 17/05/2022 (76).

En Colombia, según la base de datos del INVIMA, onasemnogene abeparvovec cuenta con un registro sanitario vigente (73); adicionalmente, el medicamento Onasemnogene abeparvovec fue aprobado en las normas farmacológicas mediante el ACTA No. 20 de 2024, por la Comisión Revisora Sala Especializada de Moléculas Nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos (89). En el anexo 7- Tabla 48 se muestra en detalle la información de comercialización de este medicamento.

4.2.3.9 Perfil de seguridad

Reacciones adversas

La seguridad del medicamento se evaluó en 99 pacientes que lo recibieron a la dosis recomendada ($1,1 \times 10^{14}$ vg (vector genomes)/kg) en 5 estudios clínicos abiertos. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia tras su administración fueron: aumento de enzimas hepáticas (24,2%), hepatotoxicidad (9,1%), vómitos (8,1%), trombocitopenia (6,1%), aumento de la troponina (5,1%) y pirexia (5,1%) (85).

También, se han reportado otros eventos adversos, teniendo en cuenta que las reacciones adversas entre 1-10% se consideran frecuentes (90):

- Generales: Siendo las más notificadas los niveles elevados de aminotransferasas y vómitos.
- Hematológico: Trombocitopenia (1 - 10%), disminuciones transitorias en el recuento de plaquetas con una frecuencia no informada.
- Informes poscomercialización: Microangiopatía trombótica, detectada durante los ensayos clínicos.
- Respiratorio: Insuficiencia respiratoria (1 - 10%), en un caso particular, un paciente desarrolló insuficiencia respiratoria 12 días después de la administración del fármaco, con detección de virus respiratorio sincitial (VSR) y parainfluenza. Este episodio estuvo complicado por hipotensión seguida de convulsiones. Aproximadamente, 30 días post-infusión, el mismo paciente desarrolló leucoencefalopatía y falleció 52 días después de la administración del fármaco, tras la retirada del soporte vital.
- Cardiovascular: Niveles elevados de troponina I, (1 - 10%), se han observado niveles elevados de troponina I cardíaca de hasta 0,176 mcg/L tras la infusión. Aunque la importancia clínica de este hallazgo aún no se conoce, estudios en animales han mostrado toxicidad cardíaca.
- Gastrointestinal: Vómitos (1 - 10%).
- Hepático: La elevación de aminotransferasas (ALT y/o AST) es un efecto secundario muy frecuente (en más del 10% de los casos) con este fármaco, observándose en 12 de 44 pacientes en ensayos clínicos.
- Otro: pirexia (1 - 10%).

4.2.3.10 Vigilancia poscomercialización

A continuación, se realiza la revisión de alertas sanitarias en diferentes agencias sanitarias para el producto onasemnogene abeparvovec, ver **Tabla 9**.

Tabla 9. Información vigilancia poscomercialización onasemnogén abeparvovec

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
INVIMA	https://app.invima.gov.co/alertas/search/node/ Consultada: 20/06/2025	La búsqueda no produjo resultados

Agencia Sanitaria	Fuente	Observación
FDA	https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/drug-alerts-and-statements Consultada: 20/06/2025	La búsqueda no produjo resultados
EMA	https://www.ema.europa.eu/en Consultada: 20/06/2025	La búsqueda no produjo resultados
WHO - Uppsala Monitoring Centre	http://www.vigiaccess.org/ Consultada: 20/06/2025	La búsqueda del principio activo onasemnogén abeparvovec, arrojó un resultado de 2.142 reportes de posibles efectos secundarios. Siendo los de mayor reporte: <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración (15%; 736 RAMs) RAM representativas: pirexia (468), inefectividad del medicamento (51) y fatiga (49) - Trastornos gastrointestinales (13%, 663 RAMs) RAM representativas: vomito (462), nauseas (74) y diarrea (50). - Infecciones e infestaciones (8%; 416 RAMs) RAM representativas: neumonía (92), infección rinovirus (44) y COVID-19 (42) - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos /7%; 331 RAMs) RAM representativas: tos (83), disnea (75) y dificultad respiratoria (38) - Trastornos de la sangre y del sistema linfático (6%; 302 RAMs) RAM representativas: trombocitopenia (216), microangiopatía trombótica (39) y leucopenia (26)

Fuente: elaboración propia a partir de las fuentes citadas.

4.3 Otras tecnologías en salud identificadas en el manejo de AME

En el anexo 7 Tabla 48 se presenta la información de los medicamentos comercializados bajo aprobación de registro sanitario por parte del INVIMA, utilizados en el manejo de la enfermedad.

Asimismo, en el anexo 7 Tabla 49 se presenta la información de los medicamentos que han sido importados bajo la modalidad de vitales no disponibles³, en pacientes con diagnóstico de AME.

De acuerdo con lo anterior, en la base de datos de medicamentos importados bajo la modalidad de vitales no disponibles con corte del 15/07/2025, se identificaron dos principios activos: creatina y ubiquinol liposomal (coenzima Q10) que fueron solicitados para pacientes específicos bajo el diagnóstico CIE-10 Otras atrofias musculares espinales hereditarias y atrofia muscular espinal, sin otra especificación. Sin embargo, en revisión con expertos clínicos se determinó que no se emplean en AME-5q y no son moléculas que contribuyan en el manejo de la enfermedad con evidencia clínica disponible para los pacientes con AME por déficit de *SMN*.

Por último en la Tabla 50, Tabla 51 y Tabla 52 del anexo 7 se relacionan los procedimientos y laboratorios que forman parte de la atención de los pacientes con AME, describiendo su estado de financiamiento; los medicamentos coadyuvantes empleados en el manejo de esta condición y la descripción de dispositivos médicos que hacen parte del manejo de la AME.

³ Se hace la aclaración que la fuente consultada es el listado histórico de importaciones realizadas bajo la modalidad de medicamentos vitales no disponibles, para casos particulares en los que se ha autorizado su ingreso al país, conforme a solicitudes presentadas y aprobadas por el INVIMA, según lo establecido en el decreto 481 de 2004. Esto para diferenciar del listado periódico oficial emitido por el INVIMA de aquellos medicamentos previamente evaluados y aprobados por la sala especializada de la dirección de medicamentos y productos biológicos de esta entidad, que no fue objeto de consulta en este apartado.

4.4 Epidemiología

La AME es la enfermedad neurodegenerativa más prevalente en la infancia. Su prevalencia varía entre poblaciones. Antes de la disponibilidad de tratamientos farmacológicos, la AME era la principal causa monogénica de muerte en lactantes (91). Históricamente, el pronóstico para las personas con AME era malo, con opciones terapéuticas limitadas disponibles para abordar el deterioro neuromuscular progresivo. Sin embargo, la introducción de terapias modificadoras de la enfermedad ha alterado clínicamente la evolución de la enfermedad en muchos pacientes. Estas terapias han prolongado la esperanza de vida y han permitido a los pacientes alcanzar hitos del desarrollo y motores que antes eran inalcanzables (92).

Estudios epidemiológicos de AME se han llevado a cabo en varios países desde la década de 1960. Hay informes de un área de estudio limitada y estadísticas de casos diagnosticados basados solo en síntomas clínicos (32). En general, los datos sobre medidas de frecuencias de enfermedades neuromusculares son limitados y la información epidemiológica es escasa. Aunque las estimaciones del promedio de prevalencia basadas en estudios publicados recientemente sobre cohortes individuales coinciden con los resultados de metaanálisis, sin embargo, la falta de datos robustos sigue siendo un desafío (93).

Una revisión sistemática que actualizó la incidencia y la prevalencia de trastornos neuromusculares entre 1.990 y 2.014, encontró un único estudio que informó tasas para la atrofia muscular progresiva (93). Este estudio documentó una tasa de incidencia de 0,3 casos por cada 100.000 recién nacidos (con un rango de 0,222 a 0,415) y una tasa de prevalencia de 0,5 casos por cada 100.000 recién nacidos (con un rango de 0,480 a 0,602) (94). Sin embargo, la media de la tasa de incidencia fue mayor en estudios piloto de tamizaje de recién nacidos realizados en 12 países (28), ver. **Tabla 10**.

Tabla 10. Número de pacientes y tasas de incidencias de AME en estudios piloto de tamizaje neonatal en todo el mundo

Año	País	Casos detectados por número de recién nacidos	Tasa de incidencia por 100.000 recién nacidos
2014	Taiwán	7/120.267	5,82

Año	País	Casos detectados por número de recién nacidos	Tasa de incidencia por 100.000 recién nacidos
2016	Estados Unidos	180/2.395.718	7,51
2018	Australia	18/202.388	8,89
2018	Bélgica	9/136.339	6,60
2018	China	3/29.364	10,22
2018	Alemania	43/297.163	14,47
2023	Canadá (Alberta)	5/47.005	10,64
2020	Canadá (Ontario)	5/139.810	3,58
2019	Italia	15/90.885	16,50
2019	Rusia	3/23.405	12,82
2020	Japón	0/22.209	0,00
2021	Japón (Osaka)	0/10.000	0,00
2021	Letonia	2/10.411	19,21
2023	Portugal	2/25.000	8,00
Total		292/3.549.964	Media: 8,88

Fuente: Tomado, traducido y adaptado de: Romanelli Tavares VL, Mendonça RH, Toledo MS, Hadachi SM, Grindler CM, Zanoteli E, et al. Integrated Approaches and Practical Recommendations in Patient Care Identified with 5q Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *Genes* (Basel). 2024;15(7):858 (62)

En Colombia según el estudio de Gil-Rojas y Colaboradores (37), la prevalencia de AME es de 0,74 por cada 100.000 habitantes, con una incidencia de 0,10 por cada 100.000 habitantes (equivalente a 7,05 por cada 100.000 nacidos vivos). Los datos epidemiológicos para este estudio se obtuvieron de bases de datos locales y literatura médica. La prevalencia se obtuvo del Registro Nacional de Enfermedades Huérfanas de Colombia. Hasta la semana epidemiológica 09 de 2022, se registraron 270 casos activos de AME en Colombia. Tras excluir posibles errores, la prevalencia fue de 0,11 por cada 100.000 habitantes para el tipo 1, 0,14 para el tipo 2, 0,13 para el tipo 3 y 0,02 para el tipo 4. La incidencia se calculó con datos del SIVIGILA y el número promedio anual de casos nuevos reportados entre 2018 y 2021 fue de 15 para el tipo 1, 12 para el tipo 2, 14 para el tipo 3 y 2 para el tipo 4. Según esta fuente, la incidencia fue de 0,03 por cada 100.000 habitantes (2,0 por cada 100.000 recién nacidos vivos) para el tipo 1, 0,02 (1,5 casos) para el tipo 2, 0,03 (1,7 casos) para el tipo 3 y 0,004 (0,3 casos) para el tipo 4. Es importante señalar que los datos de incidencia pueden ser mayores, ya que no se realiza tamizaje neonatal en Colombia, lo que lleva a diagnósticos tardíos o no identificados. Además, la capacitación de los médicos

de atención primaria en esta patología no siempre es adecuada, lo que retrasa el diagnóstico (37).

Según el informe de SIVIGILA sobre enfermedades huérfanas y raras del año epidemiológico 2024 del Instituto Nacional de Salud de Colombia, de un total de 13.930 eventos notificados, el 0,44% (n=61) correspondieron a casos de AME. La distribución de estos casos incluyó 21 de AME proximal tipo 3, 16 de AME proximal tipo 2, 10 de AME proximal no especificado, 10 de AME proximal tipo 1, 2 de AME proximal tipo 4, 1 de AME proximal de adultos autosómica dominante, y 1 de AME proximal infantil autosómica dominante (95).

Las variaciones geográficas y étnicas son un factor crucial en la epidemiología de AME, es así como la presencia de dos parálogos del gen *SMN* (*SMN1* y *SMN2*), es una característica exclusiva de los humanos, diferenciándose de otras especies que poseen un único gen *SMN* (51). La duplicación del gen *SMN* y los genes adyacentes en el cromosoma 5q13.2 ocurrió durante la evolución de primates a humanos, permitiendo que una de las copias se diferenciara en el actual *SMN2*. Esta evolución ha llevado a diferencias estructurales significativas entre diversas etnias. Por ejemplo, la población negra africana presenta una frecuencia de haplotipos 2 *SMN1/0 SMN2* ocho veces mayor que la población caucásica, sugiriendo que la duplicación original pudo haber ocurrido en África y que una subsecuente divergencia del *SMN2* fue fundamental para otras poblaciones a nivel global (51). En contraste con la población africana, las poblaciones caucásicas y asiáticas muestran con mayor frecuencia el haplotipo 1 *SMN1/1 SMN2*. Esta disparidad en el número de copias de *SMN1* por haplotipo podría explicar la mayor frecuencia de portadores de AME observada en estas poblaciones, siendo la frecuencia global de portadores de AME de 1 en 51. La frecuencia más alta se ha registrado en la población europea (1:41), mientras que la más baja se encuentra en la población subsahariana africana (1:145). Estas variaciones geográficas y étnicas en la distribución de los haplotipos del gen *SMN* son cruciales para entender la epidemiología de la AME y su impacto diferencial en las distintas poblaciones a nivel mundial (51), ver **Tabla 11**.

Tabla 11. Frecuencia de portadores de AME en diferentes etnias

Etnias	Portadores (una copia <i>SMN1</i>)	Número total de individuos tamizados	Razón de portadores en la población
Europeo	90	3.704	1:41

Etnias	Portadores (una copia <i>SMN1</i>)	Número total de individuos tamizados	Razón de portadores en la población
Estadounidense caucásico	558	26.839	1:48
Estadounidense asiático	110	6.908	1.63
Estadounidense negro	64	6.183	1:97
Estadounidense judío	115	7.536	1:66
Estadounidense hispano	110	8.968	1:82
Estadounidense mezclado	38	1.530	1:40
Australia/Nueva Zelanda caucásica	3	147	1:49
Asiático	2.407	116.162	1:48
África subsahariana	6	868	1:145
Judío Israelí	294	14.741	1:50
Total	3.795	193.586	1:51

Fuente: Tomado y traducido de: Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020; 21:231-261 (51)

La incidencia de AME varía ampliamente entre países debido a múltiples factores y parte de esta diferencia se explica por las pruebas transfronterizas, donde laboratorios de una nación diagnostican pacientes de otras, inflando sus propias cifras. Sin embargo, esta práctica no es la única causa, pues algunos países muestran altas incidencias con pruebas exclusivamente nacionales. Otros factores cruciales incluyen las limitaciones de los métodos de estimación epidemiológica, como encuestas incompletas o la incapacidad para detectar mutaciones puntuales. Además, la incidencia puede verse afectada por el tamaño de la población del país, las diferencias en la disponibilidad y prácticas de cribado genético, la confirmación de diagnósticos previos, y las características genéticas de cada población (96).

En la era posterapéutica de la AME, a medida que surgen nuevos fenotipos y necesidades aún no cubiertas, los registros de pacientes mantienen su rol crucial. Son herramientas esenciales que permiten generar conocimiento reciente y relevante tanto ahora como en el futuro y están listos para responder de manera significativa a las prioridades de quienes viven con AME. Para el 2024, existían más de 35 registros nacionales en diferentes países que incluían a más 8.000 personas con AME **Figura 6** (97).

Figura 6. Distribución global de registros de AME, 2024



Fuente: Tomado de: Balaji L, Farrar MA, Yiu EM, Kariyawasam D. A state-of-the-art review of registries in spinal muscular atrophy: A valuable resource for clinical research. *J Neuromuscul Dis.* 2025;22143602241313113 (98).

Los registros de AME se han establecido principalmente en regiones con una infraestructura de diagnóstico y tratamiento para la enfermedad ya consolidada o en desarrollo (98). Esto incluye áreas como Europa, Norteamérica, ciertas partes de Asia/Oceanía y Latinoamérica. Además, países que cuentan con directrices nacionales para enfermedades raras, como Singapur y Tailandia, también han impulsado la creación de estos registros. En el subcontinente indio, la creación de registros nacionales ha sido impulsada por iniciativas académicas. El objetivo en esta región es sentar las bases para mejorar tanto la capacidad diagnóstica como la terapéutica para la AME. Por otro lado, en Oriente Medio, los resultados de los registros están directamente ligados a la implementación de nuevos estándares de atención para la enfermedad. Este panorama global nos muestra cómo la existencia de capacidades sanitarias y políticas de salud influye directamente en la creación y el propósito de los registros de AME en distintas partes del mundo (98). En Colombia, se cuenta con un registro completo de pacientes con diagnóstico de AME de la Fundación Colombiana de Atrofia Muscular (FAMECOL). En el periodo de abril de 2013 a abril de 2024 se contaba con el registro de 201 pacientes diagnosticados con AME (97).

Desde una perspectiva epidemiológica, la incidencia de la AME es un indicador epidemiológico crucial, pero su estimación precisa se ve intrínsecamente ligada al diseño de los estudios y a la evolución de las herramientas diagnósticas. Históricamente, los estudios de base poblacional ofrecen las estimaciones más fiables, mientras que los basados en centros pueden subestimar la verdadera incidencia debido a sesgos de referencia y acceso a la atención (99). Además, la naturaleza retrospectiva o prospectiva de un estudio, junto con el tamaño de la muestra y los criterios de inclusión, juegan un papel determinante en la exactitud de las cifras reportadas (100). Adicionalmente, antes de la era molecular, la identificación de casos de AME dependía de la clínica y pruebas electrofisiológicas menos específicas, lo que probablemente resultaba en subdiagnósticos o clasificaciones erróneas (63, 64).

4.5 Marco legal

En Colombia, la atención de las enfermedades huérfanas se sustenta en un conjunto de disposiciones que buscan garantizar la respuesta adecuada a estas condiciones poco frecuentes. La Constitución Política, el Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas-Raras y el Plan Decenal de Salud Pública 2022–2031 reconocen el derecho a la salud y la necesidad de un abordaje especializado para estas patologías (101).

El derecho a la salud está consagrado en el Artículo 49 de la Constitución Política de Colombia, que establece la salud como derecho fundamental (102). En dicho artículo se indica que el Estado debe asegurar a toda la población el acceso a los servicios de salud, promover el bienestar general y garantizar una atención sanitaria equitativa. Asimismo, atribuye a la manera integral, conforme a las necesidades de la población y bajo criterios de equidad y eficiencia. Este mandato se aplica de forma directa a las enfermedades huérfanas-raras, al exigir al Estado la responsabilidad de organizar, desarrollar y prestar los servicios de salud con acceso equitativo incluyendo tanto el diagnóstico como el tratamiento. (101).

Por su parte, el Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas-Raras del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, define acciones orientadas a garantizar un acceso efectivo a la atención integral e integrada dentro del marco de la Atención Primaria en Salud y del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) (11). Estas acciones buscan mejorar la

calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas o raras, así como la de sus familiares y cuidadores, promoviendo además su inclusión y participación social en el país.

Adicionalmente, el Plan Decenal de Salud Pública 2022–2031 aborda las enfermedades huérfanas desde un enfoque integral orientado a fortalecer su manejo y atención en Colombia (103). El enfoque se centra en promover y mantener la salud de las personas con enfermedades raras o huérfanas a lo largo del curso de vida y en diversos entornos, con especial énfasis en el hogar y en el apoyo a cuidadores. Procura asegurar condiciones idóneas para el cuidado y una distribución equitativa de responsabilidades. Incluye la información y educación sobre servicios de salud y sociales, la consolidación de redes de apoyo y el impulso a la participación comunitaria mediante mesas nacionales y regionales. También, promueve la formulación de políticas públicas que mejoren la calidad de vida y el cuidado integral de las personas con enfermedades huérfanas-raras y de sus familias y cuidadores.

En el plano normativo, se han alcanzado hitos relevantes que han configurado el escenario actual de atención a estas enfermedades en el país. A continuación, se presentarán los actos legislativos del Congreso de la República, así como los decretos y resoluciones presidenciales más significativos en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Normativa colombiana para enfermedades huérfanas-raras

Documento	Contenido
Sentencia T-972 de 2001 (104)	Con la que la Corte Constitucional abordó un caso relacionado con la protección del derecho a la salud de una persona diagnosticada con una enfermedad grave. La sentencia resalta la necesidad de un tratamiento prioritario y especializado para pacientes con enfermedades graves, debido a la severidad y el alto costo de estas condiciones, reafirmando que el Estado tiene la responsabilidad de garantizar los recursos necesarios y la infraestructura adecuada para la atención de enfermedades graves, promoviendo políticas públicas que faciliten el acceso a tratamientos y medicamentos para estos pacientes.
Decreto 481 de 2004 (105)	Crea un marco legal para la importación simplificada de medicamentos esenciales que no son rentables para el mercado convencional, lo que resulta fundamental para garantizar que los

Documento	Contenido
	pacientes con enfermedades con baja prevalencia o "huérfanas" puedan acceder a los tratamientos necesarios para salvaguardar su vida o aliviar su sufrimiento, superando las barreras comerciales que de otra forma los harían inaccesibles.
Sentencia T-760 de 2008 (106)	Reconoce el derecho a la salud como fundamental y autónomo, garantizando el acceso oportuno y de calidad a los servicios necesarios para la vida digna, sin limitaciones por el POS o la capacidad de pago; ordena a EPS e IPS brindar atención integral y continua sin trabas administrativas, establece que el criterio del médico tratante prima sobre otras consideraciones bajo el principio pro homine y exige al Estado corregir fallas estructurales del sistema para asegurar el goce efectivo de este derecho.
Ley 1392 de 2010 (107)	Emitida en julio del 2010, esta ley reconoce a las enfermedades huérfanas como un asunto de especial interés en salud, por su impacto en la población y el elevado costo de su atención. Establece mecanismos específicos de aseguramiento y financiación dentro del SGSSS, garantiza el acceso equitativo a servicios y medicamentos especializados, y promueve la creación de una red de centros de referencia para diagnóstico y tratamiento. Además, impulsa la capacitación del personal de salud, la investigación científica, y la inclusión social de los pacientes, con principios de universalidad, solidaridad e igualdad, bajo la vigilancia de la Superintendencia Nacional de Salud. Bajo esta ley se encuentra enmarcado el Plan Nacional de Gestión para Enfermedades Huérfanas –Raras
Ley 1438 de 2011 (108)	El artículo 140 de esta ley, bajo el título otras disposiciones, modifica la definición de enfermedades huérfanas en la ley 1392 de 2010, ampliando su prevalencia a menos de 1 por cada 5.000 personas. Incluye enfermedades raras, ultra-huérfanas y olvidadas, que son crónicamente debilitantes, graves, y amenazan la vida, con un enfoque particular en aquellas que afectan a poblaciones pobres en países en desarrollo. Además, indica que el Ministerio de la Protección Social deberá actualizar la lista de estas enfermedades cada dos años en coordinación con la Comisión de Regulación en Salud (CRES) u otro organismo competente.

Documento	Contenido
Decreto 1954 de 2012 (109)	<p>Establece las condiciones y procedimientos para implementar un sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas en Colombia, de acuerdo con la Ley 1392 de 2010. El sistema busca mejorar la atención en salud mediante la recopilación y consolidación de datos sobre la prevalencia, incidencia y atención de estas enfermedades. El decreto en su artículo 3, detalla las responsabilidades de las Entidades Promotoras de Salud (EPS), actualmente EAPB, Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (IPS), y Direcciones de Salud, quienes deben reportar información al Ministerio de Salud y Protección Social. Este registro nacional permitiría monitorear la política de atención y asegurar que los pacientes reciban los servicios necesarios. Además, se estipulan medidas para la validación y auditoría de la información, asegurando la veracidad y confidencialidad de los datos, y se hace obligatorio, tal como está descrito en su artículo 9, el reporte de información para acceder a recursos del Fondo de Solidaridad y Garantía (FOSYGA).</p>
Resolución 3681 de 2013 (110)	<p>Estableció los contenidos y requerimientos técnicos para el reporte de información, por única vez, a la Cuenta de Alto Costo para la elaboración de un censo de pacientes con enfermedades huérfanas en Colombia. Esta información debe ser reportada por las IPS, EAPB, y Direcciones de Salud. Se especifican fechas límites para el reporte, la estructura de la información, y la responsabilidad de certificar su veracidad. El incumplimiento en la entrega de la información será sancionado por la Superintendencia Nacional de Salud. La resolución entra en vigor desde su publicación y deroga disposiciones contrarias.</p>
Resolución 430 de 2013 (111)	<p>Estableció el primer listado de enfermedades huérfanas/raras en el país, el cual será de uso obligatorio por parte de todos los integrantes del sistema general de seguridad social en salud (SGSSS). El artículo 2 define una periodicidad de 2 años para actualización de este por parte del Ministerio de salud.</p>
Resolución 2048 de 2015 (112)	<p>Por el cual se actualizó el listado de enfermedades huérfanas y se define el número con el cual se identifica cada una de ellas en el sistema de información de pacientes con enfermedades huérfanas.</p>

Documento	Contenido
Ley 1751 de 2015 (113)	<p>En el artículo 11 de esta ley, se establece a los pacientes con enfermedades huérfanas como sujetos de especial protección. El Estado deberá brinda protección especial a personas con enfermedades huérfanas, asegurando que su atención no esté limitada por restricciones administrativas o económicas. Esto implica que las personas afectadas por estas enfermedades deben recibir atención médica sin barreras, con procesos intersectoriales e interdisciplinarios que garanticen las mejores condiciones de atención.</p> <p>El artículo 15 del mismo documento, en su parágrafo 3, también establece: "Bajo ninguna circunstancia deberá entenderse que los criterios de exclusión definido en el presente artículo afectarán el acceso a tratamientos a las personas que sufren enfermedades raras o huérfanas".</p>
Decreto 780 de 2016 (114)	<p>Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Salud y Protección Social. En su título 4 está dedicado al sistema de información de las enfermedades huérfanas; estableciendo en el artículo 2.8.4.4, las fases para recopilación y consolidación de información. La primera fase fue por medio del censo definido en la resolución 3681 del 2013 a través de la cuenta de alto costo. La segunda fase posterior a ese censo establece que "los nuevos pacientes que sean diagnosticados se reportarán al Ministerio de Salud y Protección Social a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila), de acuerdo con las fichas y procedimientos que para tal fin se definan".</p>
Decreto 2265 de 2017 (115)	<p><u>Modifica decreto 780 de 2016:</u> En el Artículo 2.6.4.3.5.1.3. define los requisitos para la procedencia del pago de servicios y tecnologías en salud no cubiertas por el plan de beneficios con cargo a la UPC. El Parágrafo 1 del anterior artículo establece que "el servicio de salud o tecnología suministrado a un usuario con diagnóstico confirmado de enfermedad huérfana u otra patología de interés, será reconocido cuando el usuario se encuentre debidamente inscrito en la base de datos definida por el Ministerio de Salud y Protección Social"; es decir, en el registro nacional de pacientes con enfermedades huérfanas (RNPEH). El giro se realizará en forma directa desde ADRES a los centros de referencia o a la red de prestación que se constituya para tal fin.</p>

Documento	Contenido
Sentencia T-399 de 2017 (116)	Reafirma lo consignado en la ley estatutaria 1751 de 2015, donde en su artículo 11 define: "La atención de niños, niñas y adolescentes, mujeres en estado de embarazo, desplazados, víctimas de violencia y del conflicto armado, la población adulta mayor, personas que sufren de enfermedades huérfanas y personas en condición de discapacidad, gozarán de especial protección por parte del Estado". La sentencia surge a raíz de una acción de tutela presentada por un paciente diagnosticado con una enfermedad huérfana/rara, quien alega que su EPS no ha proporcionado los medicamentos y tratamientos necesarios para su condición, vulnerando su derecho fundamental a la salud"
Sentencia T-402 de 2018 (117)	En apartes de la sentencia la corte reitera: su jurisprudencia sobre: "(i) el derecho fundamental a la salud, en lo relacionado con los principios de accesibilidad, solidaridad, continuidad e integralidad, así como su protección especial para menores de edad; (ii) la especial relevancia del derecho a la salud para personas con enfermedades huérfanas; (iii) los eventos de exoneración de copagos, cuotas moderadoras y de recuperación, y su aplicación en los casos de pacientes con enfermedades huérfanas y catastróficas".
Resolución 651 de 2018 (118)	Establece las condiciones y procedimientos para la habilitación de Centros de Referencia de Diagnóstico, Tratamiento y Farmacia para la atención integral de enfermedades huérfanas. Define los requisitos que deben cumplir las instituciones prestadoras de servicios de salud para ser habilitadas, incluyendo estándares de calidad y criterios de funcionamiento detallados en el manual correspondiente. La resolución también regula la conformación de una red y subredes de centros especializados, la autoevaluación, la renovación de habilitación, y las visitas de verificación para garantizar el cumplimiento continuo. Además, aborda los procedimientos para reportar novedades, como cambios en los servicios o cierres temporales, y asegura la continuidad de la atención mediante planes de reubicación de pacientes.
Resolución 5265 de 2018 (119)	Actualiza el listado de enfermedades huérfanas, define su uso y establece nuevas disposiciones para su aplicación. Esta resolución, en cumplimiento de la Ley 1392 de 2010 y el Decreto 780 de 2016, introduce una versión actualizada del listado, asigna números

Documento	Contenido
	<p>secuenciales a cada enfermedad huérfana y especifica que estos números no se reutilizarán si una enfermedad es excluida. Además, regula la notificación de casos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), establece que el listado estará disponible en el Repositorio Institucional Digital del Ministerio y deroga la Resolución 2048 de 2015.</p>
Resolución 946 de 2019 (120)	<p>Establece directrices para el Registro Nacional de Pacientes con Enfermedades Huérfanas y su notificación al SIVIGILA. La normatividad regula la actualización continua del registro de pacientes con enfermedades huérfanas, la recopilación de datos, y la estandarización de pruebas diagnósticas. Además, detalla el procedimiento para la notificación de nuevos casos y su validación, aboga por la interoperabilidad de datos entre entidades y establece la responsabilidad de estas entidades en la protección de datos personales. La resolución, aplicable a EAPB y prestadores de servicios de salud, rige desde su publicación y reemplaza disposiciones anteriores.</p>
Ley 1980 de 2019 (121)	<p>Si bien en Colombia, al momento de realizar este lineamiento, la AME no está incluida dentro del tamizaje neonatal ampliado, es importante tener en cuenta la normatividad con la que el país cuenta en este tema</p> <p>Por medio de la cual se crea el programa de tamizaje neonatal en Colombia, menciona en el artículo 1: La presente ley tiene por objeto regular y ampliar la práctica del tamizaje neonatal en Colombia mediante la detección temprana de no solo errores congénitos del metabolismo, sino también de enfermedades que puedan deteriorar la calidad de vida de las personas y otras alteraciones congénitas objeto de tamizaje que generan enfermedades cuyo diagnóstico temprano permite evitar su progresión, secuelas y discapacidad o modificar la calidad o expectativa de vida.</p> <p>Asimismo, en el párrafo del artículo 7, establece que los laboratorios que realicen en Colombia pruebas de tamizaje neonatal, pruebas diagnósticas con ADN y pruebas diagnósticas para las enfermedades raras, publicadas en el listado oficial del Ministerio de Salud y Protección Social, deben someterse anualmente a los programas de evaluación externa y acreditar ante</p>

Documento	Contenido
	el Organismo Nacional de Acreditación de Colombia (ONAC) los ensayos de laboratorio relacionados.
Resolución 561 de 2019 (122)	Por el cual se establecen los procedimientos de inscripción y verificación de los laboratorios que realicen pruebas para eventos de interés en salud pública y de inspección vigilancia y control sanitario en la Red Nacional de laboratorios-RELAB.
Sentencia T-413 de 2020 (123)	"Reconoce que las personas que padecen una enfermedad huérfana son titulares de una especial protección constitucional que debe otorgar el Estado para garantizar la satisfacción de sus derechos". Surge a raíz de las barreras generadas por una EPS a un paciente con padecimiento de una enfermedad huérfana".
Resolución 205 de 2020 (124)	Por la cual se establecen disposiciones en relación con el presupuesto máximo para la gestión y financiación de los servicios y tecnologías en salud no financiados con cargo a la Unidad de Pago por Capitación - UPC y no excluidos de la financiación con recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud - SGSSS, y se adopta la metodología para definir el presupuesto máximo.
Resolución 586 de 2021 (125)	Modifica el artículo 10 de la resolución 205 del 2020, relacionada con la financiación de medicamentos para enfermedades huérfanas.
Resolución 1871 de 2021 (126)	Establece y reglamenta la conformación y funcionamiento de la Mesa Nacional de Enfermedades Huérfanas/Raras. Esta mesa tiene el objetivo de mejorar la atención a personas con enfermedades huérfanas, garantizando su participación en el diseño de políticas y estrategias para su divulgación y sensibilización. La resolución define la estructura de la mesa, que incluye representantes de diversas entidades y organizaciones, y establece sus funciones principales, como la formulación de planes de trabajo, la coordinación de acciones a nivel territorial y el seguimiento de políticas públicas. La mesa sesionará ordinariamente cada dos

Documento	Contenido
	meses y podrá invitar a expertos y representantes externos según sea necesario.
Resolución 1139 de 2022 (127)	Se establecen disposiciones en relación con el presupuesto máximo para la gestión y financiación de los servicios y tecnologías en salud no financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación - UPC y no excluidos de la financiación con recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud -SGSSS. La financiación de los medicamentos cuya indicación sea específica y única para el tratamiento que requieran las personas que sean diagnosticadas por primera vez con una enfermedad huérfana durante la vigencia del presupuesto máximo será asumida por la ADRES”, cumpliendo con los requerimientos allí consignados.
Decreto 1652 de 2022 (128)	Por el cual se adiciona el Título 4 a la parte 10 del Libro 2 del Decreto 780 de 2016 relativo a la determinación del régimen aplicable para el cobro de pagos compartidos o copagos y cuotas moderadoras a los afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud. En sus artículos 2.10.4.6 y 2.10.4.8 establece excepciones para cobro de cuotas moderadoras y copagos para pacientes con enfermedades huérfanas.
Resolución 00000023 de 2023 (46)	actualiza el listado nacional de enfermedades huérfanas y raras. Esta actualización, realizada en colaboración con ciudadanos, organizaciones y expertos, sigue los procedimientos establecidos por las leyes 1392 de 2010, 1438 de 2011 y 1751 de 2015. La resolución incorpora nuevas enfermedades y ajusta códigos según la última versión de la CIE-10. El listado actualizado será utilizado para la administración de registros médicos, notificación de casos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y estará disponible en el Repositorio Institucional Digital del Ministerio. La resolución entra en vigor a partir de su publicación y reemplaza a la Resolución 5265 de 2018.
Ley 2281 de 2023 (129)	Por medio de la cual se creó el Ministerio de la Igualdad y Equidad, instituyó el Sistema Nacional de Cuidado (SNC), cuyo objetivo es reconocer, reducir, redistribuir, representar y recompensar el trabajo de cuidado, remunerado y no remunerado, a través de un modelo corresponsable entre el Estado, el sector privado, la sociedad civil, las familias, las comunidades y entre mujeres y

Documento	Contenido
	hombros en sus diferencias y diversidad, para compartir equitativamente las responsabilidades respecto a dichas labores, dar respuesta a las demandas de cuidado de los hogares y las personas que necesitan cuidados, y garantizar los derechos de las personas cuidadoras.
Ley 2294 del 2023 (130)	Plan Nacional de desarrollo. En su artículo 106 establece que el Sistema Nacional de Cuidado, creará, fortalecerá e integrará una oferta de servicios para la formación, el bienestar, la generación de ingresos, fortalecimiento de capacidades para personas cuidadoras remuneradas y no remuneradas así como servicios de cuidado y de desarrollo de capacidades para las personas que requieren cuidado o apoyo, a saber: niños, niñas y adolescentes, personas con discapacidad, personas mayores y demás poblaciones definidas por el Ministerio de la Igualdad y la Equidad.
Ley 2297 de 2023 (131)	Se establecen medidas efectivas y oportunas en beneficio de la autonomía de las personas con discapacidad y los cuidadores o asistentes personales bajo un enfoque de derechos humanos, biopsicosocial, se incentiva su formación, acceso al empleo, emprendimiento, generación de ingresos y atención en salud y se dictan otras disposiciones.
Resolución 207 de 2024 (27)	<p>Si bien en Colombia, al momento de realizar este lineamiento, la AME no está incluida dentro del tamizaje ampliado, es importante tener en cuenta la normatividad con la que el país cuenta en este tema.</p> <p>Por la cual se adoptan los lineamientos técnicos y operativos para el Programa de Tamizaje Neonatal e incluye directrices para enfermedades huérfanas-raras, menciona en el Artículo 1(Objeto): La presente resolución tiene por objeto adoptar los lineamientos técnicos y operativos para la implementación progresiva del Programa de Tamizaje Neonatal en Colombia, definidos en el anexo técnico que hace parte integral del presente acto administrativo. Parágrafo. Una vez diagnosticada la enfermedad huérfana o rara a través del Programa de Tamizaje Neonatal, que incluye atenciones de detección temprana y diagnóstico de algunas de estas, el tratamiento y seguimiento a la condición se realizará de acuerdo con lo definido para tales enfermedades, al no hacer parte del programa. En el Anexo Técnico 1. Lineamientos Técnicos y</p>

Documento	Contenido
	<p>Operativos para El Programa de Tamizaje Neonatal, en la sección de generalidades se menciona que el tamizaje neonatal ha sido considerado en el ámbito internacional y nacional como un mecanismo importante de identificación de enfermedades que se presentan en niños aparentemente sanos, con una frecuencia relativamente baja, con posibilidad de ser detectadas en los primeros días u horas de nacimiento con beneficios en la salud y desarrollo de los niños y niñas. Con este propósito, es indispensable garantizar el manejo integral y oportuno que parte de la detección temprana de casos probables, confirmación diagnóstica, inicio del tratamiento o abordaje terapéutico y seguimiento de la condición patológica diagnosticada.</p> <p>Esta Resolución también define los 10 criterios de Wilson y Junger (1968), para incluir patologías en la práctica de tamizaje. Dichos criterios, así como otros, son referencia para la inclusión de patologías, por lo que a nivel mundial no existe un consenso único respecto a esto y regiones, países e incluso estados o zonas de un mismo país pueden tener esquemas diferentes de tamizajes. En 2008, se realizó una actualización de los criterios de Wilson y Junger para incluir patologías en la práctica de tamizaje; estos criterios son: i) el programa de detección debe responder a una necesidad reconocida; ii) los objetivos del cribado deben definirse desde el principio; iii) debe haber una población objetivo definida; iv) debe haber evidencia científica de la efectividad del programa de detección; v) el programa debe integrar educación, pruebas, servicios clínicos y gestión del programa; vi) debe haber garantía de calidad, con mecanismos para minimizar los riesgos potenciales de detección; vii) el programa debe garantizar la elección informada, confidencialidad y respeto por la autonomía; viii) el programa debe promover la equidad y el acceso a la detección para toda la población objetivo; ix) la evaluación del programa debe planificarse desde el principio; y x) los beneficios generales de las pruebas de detección deben ser mayores que los daños.</p> <p>Por otro lado, El Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (2000), en cuanto a los criterios de inclusión de patologías señala como esencial la disponibilidad de una prueba confiable de alta sensibilidad y especificidad y de bajo costo que permita la detección asintomática en los primeros días de vida, con unos beneficios de la detección temprana, la intervención oportuna y el tratamiento eficaz demostrados.</p>

Documento	Contenido
Resolución 2696 de 2024 (132)	<p>Se centra en la atención primaria y la sustentabilidad ambiental, su énfasis en un modelo de atención integral, centrada en el usuario, y la definición de atributos de calidad como la accesibilidad, oportunidad, seguridad, pertinencia, continuidad y coordinación, que sienta las bases para mejorar la atención de enfermedades complejas como las huérfanas/raras, al promover un sistema de salud más organizado, eficiente y que responda mejor a las necesidades individuales de los pacientes.</p>
Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras del 2024 (101)	<p>Publicado en abril del 2024, el documento es un marco de referencia que describe antecedentes, avances normativos y el marco conceptual relacionado con las enfermedades huérfanas-raras, contribuyendo con una visión global y estado actual del problema.</p> <p>Este Plan tiene como propósito reconocer la importancia de estas enfermedades en la agenda pública, tanto a nivel sectorial como intersectorial, por lo cual procura movilizar acciones del Estado para minimizar el impacto de las enfermedades huérfanas-raras, mediante la formulación e implementación de estrategias y metas para garantizar el derecho a la salud y contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas con este tipo de condiciones y sus familias. Este plan tiene como objetivo central formular acciones que promuevan el acceso efectivo a la atención integral e integrada de salud en el marco de la Atención Primaria en Salud (APS) y del SGSSS; y como objetivos específicos, implementar acciones de prevención y detección temprana, mejorar la oportunidad en el diagnóstico y el acceso a la atención especializada, contribuir al mejoramiento de la salud y la calidad de vida de las personas con enfermedades huérfanas/raras y sus familias, promover la autonomía y funcionalidad estas personas; así como fortalecer la gestión del talento humano, el conocimiento y la investigación; además de gestionar también recursos de financiamiento.</p>
Resolución 542 de 2025 (133)	<p>Define los criterios bajo los cuales el Ministerio de Salud y Protección Social podrá realizar la compra centralizada de medicamentos a través del Fondo Rotatorio Regional para la Adquisición de Productos Estratégicos de Salud Pública OPS/OMS. Además de la compra, establece pautas para la distribución y el suministro de estos medicamentos. La resolución surge de la necesidad de garantizar la disponibilidad de servicios y tecnologías</p>

Documento	Contenido
	en salud para la población, procurando la mejor utilización de recursos para el derecho a la salud, especialmente considerando que las enfermedades huérfanas son un problema de especial interés en salud.
Resolución 067 de 2025 (134)	Define el marco metodológico y operativo para la gestión y financiación de los servicios de salud no cubiertos por la UPC, incluyendo los medicamentos para enfermedades raras.

Fuente: Elaboración propia

A continuación, se listan algunos documentos normativos que han sufrido modificaciones o sustituciones, producto de nuevas reglamentaciones al respecto.

- Ley 1392 de 2010 (que reconoce las enfermedades huérfanas como un asunto de especial interés en salud pública): La Ley 1438 de 2011 (que reforma el SGSSS para fortalecer la implementación de la Atención Primaria en Salud - APS), modifica la definición de enfermedades huérfanas al sustituir el umbral de prevalencia de "menor de 1 por cada 2.000 personas" (Ley 1392 de 2010) a "menor de 1 por cada 5.000 personas", a través del artículo 140.
- Decreto 780 de 2016 (que compila y racionaliza las normas reglamentarias preexistentes del sector salud): Es modificado a través del Decreto 2265 del 2017 (que establece las condiciones generales de operación de la ADRES), para establecer las condiciones generales de operación de la ADRES, lo que implica una trasformación respecto al manejo administrativo y financiero de las enfermedades huérfanas, toda vez que la ADRES asume las funciones y recursos que anteriormente correspondían al FOSYGA y sus subcuentas en lo relativo a la financiación de prestaciones de alto costo.
- Resolución 2048 del 2015 (que actualiza el listado de enfermedades huérfanas): Es derogada por medio de la Resolución 5265 de 2018, que es una actualización del anterior listado de enfermedades huérfanas.
- Resolución 205 del año 2020 (que adopta una metodología clara para definir el "presupuesto máximo"): Es sustituida (salvo en su metodología) por la Resolución 586 del 2021, introduciendo modificaciones que se centran en el procedimiento y la aclaración del alcance de la financiación para los pacientes diagnosticados por primera vez con enfermedades huérfanas.
- Decreto 780 de 2016 (que compila y racionaliza las normas reglamentarias preexistentes del sector salud): Por medio del Decreto 1652 del 2022 (que actualiza el régimen aplicable para el cobro de copagos y cuotas moderadoras en el SGSSS) se hace adición del título 4 a la parte 10 del Libro 2, que puntualiza la exención de cuotas moderadoras en la "Atención de pacientes con enfermedades huérfanas y ultra huérfanas"
- Resolución 5265 de 2018 (que actualiza el listado de enfermedades huérfanas): Es Reemplazada por la Resolución 23 de 2023, que es la actualización más reciente del listado de enfermedades huérfanas.

Adicionalmente, para AME los siguientes documentos contienen información normativa adicional, ver **Tabla 13**:

Tabla 13. Normativas que contienen datos específicos para AME

Documento	Contenido
Resolución 3512 de 2020 (135)	<p>Por la cual se modifica y adiciona a la Resolución 2152 de 2020 el proceso de verificación, control y pago de los numerales 9.4, 9.7 y 9.9 del artículo 9 de la Resolución 205 de 2020 y se dictan otras disposiciones.</p> <p>En su Capítulo 4 define LA FINANCIACIÓN DE MEDICAMENTOS QUE CONTENGAN EL PRINCIPIO ACTIVO NUSINERSEN.</p> <p>Establece además información relevante en los siguientes artículos:</p> <p>Artículo 19.1. Requisitos para el diagnóstico, reporte, suministro, seguimiento y pago de medicamentos que contengan el principio activo nusinersen.</p> <p>Artículo 19.3. Criterios para el seguimiento de pacientes con AME. La EPS o EOC deberá proporcionar información sobre el seguimiento de la atención integral a pacientes con AME al inicio del tratamiento para evaluar la respuesta a la dosis de carga y en adelante cada 4 meses.</p> <p>Parágrafo. La EPS o EOC deberá garantizar que se cumplieron los lineamientos del uso adecuado de los medicamentos que contengan el principio activo nusinersen en AME de acuerdo con lo que defina el MSPS.”</p> <p>“TÍTULO III: Artículo 4. Adíjíñese el numeral 6 al artículo 20 de la Resolución 2152 de 2020: “6. Para los pacientes con diagnóstico nuevo de enfermedad huérfana y aquellos tratados con medicamentos con principio activo nusinersen, que hayan diligenciado el formato que para el efecto establezca la ADRES.</p>
Resolución 000023 de 2023 (46)	<p>Actualiza el listado nacional de enfermedades huérfanas y raras. Esta actualización, realizada en colaboración con ciudadanos, organizaciones y expertos, sigue los procedimientos establecidos por las leyes 1392 de 2010, 1438 de 2011 y 1751 de 2015. La resolución incorpora nuevas enfermedades y ajusta códigos según la última versión de la CIE-10. El listado actualizado será utilizado para la administración de registros médicos, notificación de casos al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) y estará disponible en el Repositorio Institucional Digital del Ministerio. La resolución entra en vigor</p>

Documento	Contenido
	<p>a partir de su publicación y reemplaza a la Resolución 5265 de 2018.</p> <p>La lista incluye varios tipos de AME, identificadas con números entre el 210 y 216, usando, además, los códigos CIE-10: G120 y G121 para cada una de ellas.</p>
Resolución 575 de 2023 (136)	<p>Por la cual se establece el proceso de verificación, control y pago de los servicios y tecnologías no financiados con la UPC ni con cargo al presupuesto máximo, de acuerdo con las disposiciones previstas en la Resolución 1139 de 2022 del Ministerio de Salud y Protección Social.</p> <p>En su artículo 9 define los requisitos específicos para la verificación, control y pago de medicamentos indicados para el tratamiento de un nuevo paciente con enfermedad huérfana o paciente diagnosticado previamente que inicio por primera vez tratamiento con un medicamento cuya indicación sea específica y única para el tratamiento de una enfermedad huérfana en la vigencia.</p> <p>En su parágrafo 3 señala además que, en caso de que se establezca una actualización del Protocolo de Vigilancia en Salud Pública de Enfermedades Huérfanas-Raras, o se expidan nuevos lineamientos o guías para la AME éstas deberán tenerse en cuenta para lo descrito en el presente acto administrativo.</p>

5. Preguntas de investigación orientadoras del lineamiento

Las preguntas de investigación orientadoras definidas y aprobadas para el desarrollo de los lineamientos para la atención de personas con AME-5q se presentan a continuación.

Pregunta 1: Tamizaje

¿Cuáles son las recomendaciones técnicas y operativas para la búsqueda en asintomáticos y detección temprana de AME, que permiten garantizar una identificación precoz y oportuna?

Pregunta 2: Diagnóstico y clasificación

¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben ser considerados para la sospecha diagnóstica, confirmación y clasificación clínica, fenotípica y funcional de la AME con el fin de realizar un diagnóstico oportuno?

Pregunta 3: Tratamiento integral

¿Cuáles alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben considerarse en la AME y en cada subtipo de AME, incluyendo criterios de inicio, priorización, continuación, suspensión, modificación o cambio para guiar la elección más adecuada según perfil del paciente?

Pregunta 4: Prevención de complicaciones

¿Cuáles intervenciones farmacológicas y no farmacológicas son necesarias para disminuir el riesgo de complicaciones y promover la estabilidad clínica y la calidad de vida de las personas con AME?

Pregunta 5: Seguimiento

¿Cuáles son los componentes mínimos que aseguran un seguimiento clínico y paraclínico adecuado, incluyendo su frecuencia en personas con AME?

Pregunta 6: Equipos interdisciplinarios

¿Cuáles profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con AME y cómo debe garantizarse la articulación de una red de atención a lo largo del proceso?

Pregunta 7: Educación y apoyo

¿Qué estrategias deben considerarse para integrar activamente a las personas con AME, familiares, cuidadores y organizaciones de pacientes, con el fin de promover la adherencia al tratamiento integral, la participación en la toma de decisiones y la calidad de vida?

6. Metodología

6.1 Conformación del grupo desarrollador

Se conformó un grupo desarrollador con epidemiólogos clínicos expertos en metodología de investigación y en desarrollo de guías de práctica clínica y lineamientos del IETS encargados de la búsqueda, valoración y síntesis de la evidencia, así como de la formulación de las preguntas orientadoras y lineamientos preliminares derivados de ese proceso. Adicionalmente, se contó con la participación de especialistas clínicos en neurología pediátrica, neurología, genética, con experiencia en el manejo de las personas con AME quienes apoyaron y acompañaron todo el proceso. El proceso de mapeo de actores, convocatoria y evaluación de conflictos de interés para el involucramiento de los expertos clínicos se puede observar en el **Anexo 1**.

6.2 Definición de preguntas orientadoras

Las preguntas orientadoras definidas para el desarrollo de los lineamientos para la atención de personas con AME-5q se definieron en conjunto con el equipo técnico de Ministerio de Salud y Protección Social, luego de dos mesas técnicas en las que se discutieron aspectos que requieren ser abordados en el documento. Seguido de esto, tras el involucramiento de los expertos clínicos al grupo desarrollador, se realizó con ellos una reunión en la que se refinó el alcance. Luego de todo este proceso se definieron las preguntas definitivas (punto 5).

El proceso de refinamiento de estas preguntas se puede ver en el **Anexo 2**.

6.3 Búsqueda y síntesis de la literatura

Para identificar estudios y documentos relevantes que respondieran a las preguntas orientadoras planteadas, se realizó una búsqueda sistemática de literatura cuyo proceso se describe a continuación.

6.3.1 Métodos de búsqueda sistemática

Se realizó una estrategia de búsqueda exhaustiva haciendo uso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS) y términos en texto libre (considerando términos

alternativos, variantes de ortografía y truncamiento) de acuerdo con cada base consultada, con etiquetas de campo (título y resumen) y operadores booleanos (OR, AND). Se buscó en bases de datos bibliográficas (Pubmed/Medline, Embase, LILACS), repositorios de entes productores o recopiladores de Guías de Práctica Clínica (**Tabla 36**) y motores de búsqueda como Trip database y Google scholar. Como fuentes de información se buscaron guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas de literatura (RSL), lineamientos, consensos y protocolos. Las búsquedas se realizaron limitando a publicaciones en los últimos cinco años. Este paso se complementó con una búsqueda de publicaciones adicionales en las páginas web de otros recursos como Orphanet y OMIM.

Se realizó una búsqueda manual adicional basada en las listas de referencias de los artículos incluidos y una búsqueda dirigida para complementar algunos aspectos importantes que debieron ser complementados.

Se generó un reporte estructurado de la búsqueda de evidencia garantizando la reproducibilidad y transparencia del proceso, tal como se muestra en las bitácoras de búsqueda que son presentadas en detalle en el **Anexo 3**.

El listado de las referencias bibliográficas identificadas se descargó en Rayyan® para la identificación de duplicados y organización de los estudios para tamizaje por título y resumen y posterior revisión en texto completo. Los resultados de esta fase se presentan mediante el diagrama de flujo PRISMA que se presenta en el **Anexo 4**.

6.3.2 Criterios de elegibilidad de la literatura

A continuación, se describen los criterios que se tuvieron en cuenta:

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios integrativos que aportan información para responder de forma parcial o completa a las preguntas orientadoras previamente descritas, en el marco del alcance establecido para el lineamiento. Dando preferencia a GPC, consensos formales, protocolos, RSL y documentos de directrices clínicas formales, así como documentos normativos que estuviesen disponibles en textos completos.

Se seleccionaron las GPC, consensos y RSL preferiblemente publicadas en los últimos 5 años, en idioma español, inglés y en otros idiomas. Se incluyeron otros documentos como consensos, protocolos, GPC sugeridos por el equipo de expertos, que ayudaron a complementar la síntesis de evidencia y que dieron respuesta de manera complementaria a algunas preguntas orientadoras.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los resúmenes de congresos, artículos de reflexión, monografías, tesis, anales de congresos, comunicaciones breves, cartas al editor o RSL que no respondieron de manera concreta a las preguntas orientadoras de este lineamiento. Estudios publicados exclusivamente en formato de resumen no fueron elegibles debido a que la información reportada fue insuficiente para evaluar su calidad metodológica. Además, los resultados de los estudios al estar incompletos pudieron cambiar significativamente entre la publicación preliminar y la definitiva.

6.3.3 Tamización y selección de documentos

En este proceso se realizó una selección de documentos, inicialmente mediante una tamización por título y resumen por dos revisores (LZR, VDC) independientes en la herramienta Rayyan® (incluido, excluido, indeciso), los identificados como “indecisos” o en “conflicto” fueron revisados en texto completo para orientar la decisión por un tercer revisor (SJEC).

A partir de los todos los textos preseleccionados en la tamización primaria se procedió a realizar la selección de los estudios, dos evaluadores (LZR, VDC) revisarán el texto completo de cada publicación verificando los criterios de selección predefinidos.

En el caso puntual de las GPC se aplicó la herramienta de tamización secundaria de GPC, la cual permite realizar una tamización con mayor profundidad, que tiene como objetivo, hacer el proceso más eficiente, evitando que documentos no adecuados se lleven a valoración de calidad, la herramienta aplicada correspondió a la descrita en la guía metodológica de adopción – adaptación de GPC basadas en evidencia (Minsalud-IETS, 2017). Si una guía respondía positivamente a todas las preguntas de esta herramienta, paso a la siguiente

etapa de evaluación de la calidad (137). Las discrepancias entre revisores fueron resueltas por un tercer revisor (SJEC).

Los resultados de esta etapa se describen en detalle en el diagrama de flujo PRISMA (**Anexo 4**). El listado de los documentos incluidos y excluidos se detalla en el **Anexo 5**. Las RSL fueron inicialmente excluidas de la selección primaria de evidencia, dado que se priorizó la jerarquía de las GPC y los consensos de expertos. Las GPC y consensos resultaron suficientes para abordar la mayoría de las preguntas formuladas. Las RSL se emplearon de forma selectiva únicamente para cubrir vacíos de información específicos que no pudieron ser resueltos mediante la evidencia de más alto nivel.

6.3.4 Evaluación de la calidad metodológica

Los documentos recuperados fueron evaluados en su calidad metodológica de acuerdo con el diseño epidemiológico; para GPC fue utilizado el instrumento AGREE II (**Anexo 6**) cuya aplicación se realizó de forma independiente, y en duplicado, para los casos cuyas calificaciones en los dominios III (rigor de la elaboración) y/o VI (independencia editorial) no superaran en la primera valoración el 60% estaba previsto que un tercer revisor realizará valoración. Las RSL fueron evaluadas con la herramienta ROBIS y los consensos, aunque no cuentan con una herramienta para evaluar el riesgo de sesgo, fueron evaluados su calidad con una herramienta del Joanna Briggs Institute (JBI) (138). Es importante aclarar que la evaluación de calidad metodológica de las RSL se limitó exclusivamente a aquellas seleccionadas para cubrir los vacíos de información no abordados por las GPC o los consensos de expertos.

6.3.5 Extracción de información

Tres revisores (LZR, VDC, SJEC) de manera independiente realizaron la extracción de la información a partir de las referencias seleccionadas. Este proceso se enfocó en los contenidos presentados como recomendaciones, indicaciones, orientaciones o lineamientos, en consonancia con cada una de las preguntas orientadoras y con el alcance de este lineamiento.

La extracción de información de cada documento seleccionado se realizó por medio de un formato estandarizado elaborado en el programa Microsoft Excel®,

previa realización de un piloto con uno de los estudios para resolver inquietudes sobre los datos a extraer.

La información extraída correspondió a:

- Id del estudio
- Autor
- Año de publicación
- País de origen del estudio
- Diseño del estudio o informe
- Objetivo del documento
- Usuarios objetivo de la GPC
- Población a quien está dirigida la recomendación
- Gen, número de copias, subtipo, clasificación, medicamento (si la recomendación lo mencionaba puntualmente)
- Pregunta orientadora a la que está dirigida
- Categorías definidas por las preguntas orientadoras
- Recomendaciones dirigidas a la población con AME
- Evidencia o información que soporta las recomendaciones
- Referencia (s) del racional de la evidencia
- Certeza o calidad de la evidencia utilizada para generar la recomendación (Si aplica)
- Fuerza de la recomendación
- Sistema de calificación aplicado
- Financiador
- Otro (tablas, figuras, flujogramas)

6.3.6 Síntesis de evidencia

Se realizó síntesis narrativa de la información recuperada. Mediante el análisis utilizando meta-síntesis cualitativa se agrupó la información de acuerdo con las preguntas orientadoras. Para cada pregunta se evaluó la información teniendo presente las recomendaciones clave y relevantes para cada una de ellas, explorando puntos comunes y divergentes, seleccionando aquellas que pudieran contextualizarse y ser aplicables al contexto colombiano.

6.3.7 Contextualización de resultados

Una vez se contó con la evidencia que respondió a cada pregunta, esta fue presentada para discusión con los expertos clínicos del grupo desarrollador, verificando que las recomendaciones sean factibles, apropiadas y suficientes en el contexto de atención clínica en Colombia. En este proceso se discutió la evidencia en contraste con los marcos normativos en Colombia relacionados con el derecho a la salud y la atención de personas que viven con enfermedades huérfanas/raras, el uso de recursos que puede requerir las intervenciones y recomendaciones recuperadas en la evidencia para su implementación y consideraciones o requerimientos adicionales para los grupos priorizados en este lineamiento desde el enfoque de equidad.

Con relación a tecnologías en salud como pruebas diagnósticas, procedimientos y medicamentos contemplados en los lineamientos generados se tuvo en cuenta su disponibilidad, indicación, autorización y consideraciones especiales para su uso en Colombia.

6.3.8 Generación de lineamientos preliminares

Como resultado del ejercicio de contextualización de la evidencia recuperada, se desarrollaron los lineamientos preliminares que daban respuesta a cada una de las preguntas orientadoras. Estos lineamientos fueron discutidos en una mesa técnica con el equipo técnico del Ministerio de Salud y Protección Social para incorporar la perspectiva del organismo rector frente a los mismos y fueron enviados en su totalidad vía correo en un documento en Word para su revisión. Una vez realizados los ajustes, estos lineamientos preliminares fueron llevados a consenso con los actores clave en el proceso de atención de las personas con AME-5q. En total se realizaron 8 sesiones para lograr el consenso de todos los lineamientos.

6.3.9 Consenso de expertos

6.3.9.1 Desarrollo del consenso de expertos

Luego de un proceso de mapeo de actores clave y en acuerdo con el equipo técnico del Ministerio de Salud y Protección Social, se definieron los actores clave que hicieron parte del proceso de consenso para formular los lineamientos (**Anexo 1**).

El proceso de participación se puede consultar en el **Anexo 2** punto 2.2.

Una vez establecidos los actores clave y las fechas de los espacios de participación, se realizó la convocatoria para el desarrollo de un consenso formal de expertos (CFE) virtual, con la metodología Delphi modificada la cual constó de 8 espacios de participación requeridos para completar el proceso. Antes del CFE se envió al grupo participante los insumos preparatorios de las sesiones. En cada reunión, el grupo técnico presentó los lineamientos preliminares propuestos para cada una de las preguntas orientadoras como resultado de la síntesis de evidencia seleccionada, se discutieron y ajustaron conforme a los argumentos de los expertos participantes en cada sesión. Una vez logrado el consenso, se realizó votación mediante enlace de Google Forms (sincrónico y asincrónico en algunas preguntas) con opciones de respuesta de acuerdo con la escala de Likert (**Figura 7**), que permitió evaluar el grado de acuerdo del grupo frente a los lineamientos formulados dando respuesta a cada una de las preguntas orientadoras.

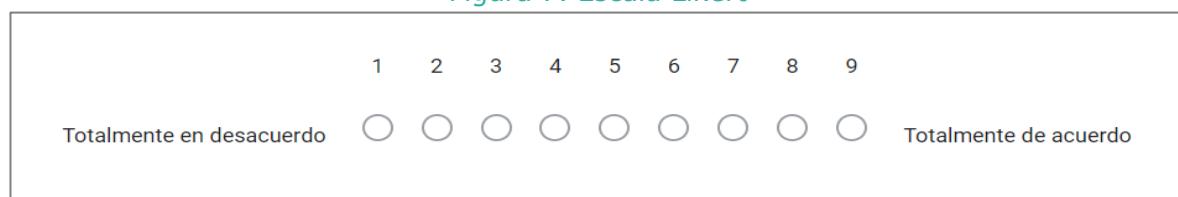
El resumen de los espacios de discusión desarrollados en los paneles, así como los resultados de las votaciones para cada una de las preguntas se pueden consultar en el **Anexo 8** y los lineamientos en el numeral 8.

6.3.9.2 Criterios de votación

La escala tipo Likert aplicada para la votación correspondió a:

Una escala con 9 opciones de votación: 1-3 desacuerdo total, 4-6 acuerdo relativo y 7-9 de acuerdo total.

Figura 7. Escala Likert



Fuente: Guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Bogotá 2010 (p.128).

Tras la votación se determinó la mediana de votación.

Si se cumplió la regla de decisión para aprobación, los lineamientos fueron validados y considerados como definitivos.

A partir de los resultados se consideraron las siguientes acciones:

- Incluir la directriz: si el 80% votó entre 7 y 9 y/o se obtuvo una mediana entre 7 y 9.
- No incluir la directriz: si el 80% votó entre 1 y 3 y/o se obtuvo una mediana entre 1 y 3.
- Realizar una nueva discusión si no se alcanzó una votación del 80% en los rangos 1 a 3 o 7 a 9 con el grupo de participantes, quienes vuelven a realizar la discusión hasta lograr consenso.

Los resultados de votación se presentarán en el **Anexo 8**.

7. Resultados

7.1 Búsqueda y selección de documentos

Se llevaron a cabo dos búsquedas formales una en repositorios de GPC y otra en bases de datos orientada a recuperar GPC y RSL. También, se realizó una búsqueda dirigida de documentos que ayudaron a recuperar información que complementó algunos aspectos que los documentos identificados no contenían y eran necesarios para responder de manera completa las preguntas.

La búsqueda de GPC en repositorios y bases de datos permitió identificar 67 documentos, de los cuales 38 no cumplieron los criterios de inclusión y 29 fueron revisados en texto completo. Después de esta revisión 15 documentos fueron excluidos por diversas razones (no cumplen criterios Agree-II=2, no cumplen herramienta 7=6, no cumple criterios herramienta JBI=4, no se recuperó texto completo=1, no responde preguntas=2) y 14 documentos fueron incluidos (GPC=5, consensos=8 y protocolo=1). Teniendo en cuenta que dos de las GPC, un consenso y un protocolo están en alemán y francés respectivamente y con el objeto de no perder evidencia relevante para dar respuesta a las preguntas orientadoras, se empleó el uso de inteligencia artificial (IA) para traducir los

documentos al español. Se empleó la herramienta DeepL Pro IA, dado que en la actualidad es la que genera traducciones más precisas.

La búsqueda de RSL en bases de datos identificó 1.271 documentos, los cuales fueron cargados en Rayyan®, donde después de eliminar duplicados, 1.053 estudios fueron tamizados por título y resumen, de los cuales 991 fueron excluidos y 62 pasaron a revisión de texto completo. Solo 3 estudios fueron empleados para complementar la síntesis de evidencia y dar respuesta a las preguntas orientadoras.

El proceso de búsqueda y tamización de evidencia se puede observar en detalle en el diagrama PRISMA, ver **Anexo 4**.

La lista detallada de estudios incluidos y excluidos, describiendo las razones de exclusión tras revisión a texto completo se encuentra en **el Anexo 5**.

7.2 Evaluación de la calidad metodológica de los documentos incluidos

Se realizó una evaluación de las GPC con herramienta 7, de las cuales 7 cumplieron con características de GPC y pasaron a evaluación con herramienta AGREE-II. Adicionalmente, se escogieron 10 consensos formales de expertos, 2 RSL y una revisión de alcance.

De las GPC evaluadas, 5 cumplieron con los parámetros de rigor metodológico (dominio 3) e independencia editorial (dominio 6) (139-143) y presentaron un AGREE-II global mayor al 60%. El **Anexo 6** resume las valoraciones de los estos estudios.

De los doce consensos formales identificados, 8 fueron incluidos (29, 60, 62, 144-149) puesto que cumplieron con 5, 6 o 7 de los 7 criterios definidos por la herramienta para la evaluación crítica de consensos del Instituto Joanna Briggs (JBI)(150). Los resultados de la evaluación pueden ser consultados en el **Anexo 6**.

Por otro lado, utilizando el instrumento ROBIS se evaluó la calidad metodológica a 2 RSL (151, 152) para complementar la respuesta a algunas de las preguntas

orientadoras, así como a una revisión de alcance (153), la cual fue verificada con la lista PRISMA ScR, dado que no hay herramienta de evaluación de riesgo de sesgo para este tipo de estudio (154). Las 2 RSL tuvieron bajo riesgo de sesgo y la revisión de alcance cumplió de manera completa con el 50% de los ítems, de manera parcial con el 31,8% de los ítems y en el 18,8% de los ítems no aplicaba o no cumplió. La evaluación de revisión narrativa (42) mediante la herramienta del JBI (150), cumplió con 5 de los 6 criterios definidos (**Anexo 6**).

7.3 Síntesis de la evidencia

A continuación, se detalla la síntesis de la evidencia que da respuesta a cada una de las preguntas orientadoras definitivas.

7.3.1 Pregunta 1

¿Cuáles son las recomendaciones técnicas y operativas para la búsqueda en asintomáticos y detección temprana de AME, que permiten garantizar una identificación precoz y oportuna?

De los documentos seleccionados, cinco fueron considerados para dar respuesta a la pregunta de tamizaje. Dos de ellos corresponden a GPC (139, 140), dos consensos de expertos (29, 60) y una RSL (62). Adicionalmente, se consultaron documentos técnicos y normativos con los que el país cuenta para los programas de tamizaje neonatal como referente para la contextualización local y discusión de factibilidad.

Frente a la factibilidad para la implementación de un programa de tamizaje para AME en Colombia, se deben conocer los antecedentes normativos importantes con los que cuenta el país. En Colombia, aunque existe un Programa de Tamizaje Neonatal, considerado como una estrategia de prevención en salud pública que busca la detección temprana de enfermedades metabólicas, genéticas y otras condiciones en los recién nacidos, este en la actualidad no incluye el tamizaje para AME. El programa nacional tiene su marco normativo en la Ley 1980 de 2019, la cual lo regula y amplía, definiendo el tamizaje neonatal como un derecho fundamental del recién nacido (155). La resolución 207 de 2024 del Ministerio de Salud y Protección Social adopta los lineamientos técnicos y operativos para su implementación (27). El tamizaje básico, como punto de partida, incluye la detección de hipotiroidismos congénito, fenilcetonuria,

galactosemia, fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, déficit de biotinidasa y defectos de hemoglobina. También, abarca otras líneas de tamizaje como la detección de cardiopatía congénita, así como tamizajes auditivos y visuales.

En América Latina y el Caribe, los programas de tamizaje neonatal enfrentan desafíos importantes que obstaculizan su eficacia y sostenibilidad. A nivel legal y económico, se observan disparidades en la cobertura que varían entre los sectores público y privado; por otro lado, también se ha evidenciado una falta de integración entre los laboratorios de tamizaje y los servicios clínicos especializados. Esta fragmentación resulta en un seguimiento descentralizado y a menudo inadecuado. Por tanto, los países de la región enfrentan la necesidad de superar las brechas históricas en la implementación de programas de tamizaje neonatal y desafíos de naturaleza económica, social y política, y requieren una inversión concertada, la adquisición de tecnologías avanzadas y desarrollo de capacidades adecuadas a nivel diagnóstico, para crear programas que sean sostenibles y eficaces a largo plazo (62).

Es así que la evidencia científica existente propone una serie de consideraciones fundamentalmente para el desarrollo de un programa de tamizaje eficiente, pertinente y ético en esta enfermedad (56, 60, 156). La transición a un programa de tamizaje neonatal para AME-5q a nivel nacional presenta desafíos logísticos y administrativos. Por lo tanto, cualquier decisión sobre su incorporación, deberá considerar las experiencias de avances de programas piloto exitosos implementados por otros gobiernos y países, asimismo, es importante debatir esos hallazgos e incorporarlos en la planificación estratégica de Colombia, luego de evaluaciones rigurosas de implementabilidad y evaluaciones de tecnología completas para asegurar la utilidad de un programa de estas características siempre que se demuestren los beneficios para la población candidata (60, 62, 157).

La implementación de tamizaje neonatal para AME ha adquirido creciente relevancia, ya que las terapias modificadoras muestran mejores desenlaces cuando se inician de manera temprana, según la evidencia disponible y las recomendaciones de expertos, aunque persisten incertidumbres sobre el beneficio a largo plazo (29, 56, 62, 140).

Sin embargo, la alta inversión que requiere la implementación de un tamizaje neonatal poblacional para AME sumado a las nuevas terapias modificadoras de la enfermedad, obliga a considerar el uso de evaluaciones de tecnologías completas para evaluar la relación utilidad-costo de la intervenciones médicas y ayudar a guiar las decisiones de asignación de recursos (61). Ante la ausencia de estudios de costo-utilidad y análisis presupuestal sobre la decisión sobre implementar o crear un tamizaje neonatal poblacional para AME y el impacto que pueda tener este en el sistema de salud colombiano, el grupo de expertos sugirió solo la búsqueda activa de casos asintomáticos dirigida a población de riesgo que incluya a recién nacidos con antecedentes familiares positivos y no un tamizaje poblacional. Asimismo, se sugirió una expansión progresiva en la que la búsqueda de casos en asintomáticos de forma activa se priorice en zonas geográficas que han sido reportadas con mayor incidencia como Antioquia (25%), Cundinamarca (19%), Valle del Cauca (6%), Risaralda (5%), Atlántico (5%) y Córdoba (5%) (97).

También, se debe realizar una detección temprana de la AME para los recién nacidos con signos clínicos sugestivos de AME tipo 1, buscando activamente signos como hipotonía generalizada, debilidad muscular y dificultades para respirar, tragar o alimentarse (139).

Como parte de las valoraciones rutinarias de puerperio y los controles de crecimiento y desarrollo, el personal de salud debe examinar proactivamente a todos los recién nacidos, incluso si no tienen antecedentes familiares. La evaluación clínica debe incluir la búsqueda de signos en el tono muscular, reflejos músculos-tendinosos, fuerza y movilidad espontánea, signos de neurona motora superior, fasciculaciones lingüales y funciones bulbaras y respiratorias (139) (Ver tabla de signos y síntomas de lineamientos de la pregunta 1). Además de la evaluación física, es fundamental realizar una historia clínica exhaustiva. El médico debe indagar sobre antecedentes familiares de AME o muertes infantiles por causas neuromusculares no esclarecidas. Es importante preguntar a los padres si han notado signos como piernas que no se mantienen elevadas al cambiar el pañal, temblores en manos o lengua, o si ha habido episodios de pérdida de habilidades motoras, neumonías recurrentes, dificultad respiratoria grave o intubaciones fallidas (29, 139). Ante la identificación de cualquiera de estos signos o antecedentes, se debe solicitar de inmediato una confirmación diagnóstica molecular (60, 139, 140). Un diagnóstico temprano es vital para

iniciar el tratamiento lo antes posible, idealmente antes de que se presenten daños irreversibles.

Adicionalmente, Colombia cuenta la Resolución 3280 del 2018 (11), por medio de la cual se adoptaron los lineamientos técnicos y operativos de la Ruta Integral de Atención para la Promoción y Mantenimiento de la Salud (RIAPMS) y la Ruta Integral de Atención en Salud para la Población Materno Perinatal (RIAMP), y se establecen directrices para su operación, así como una serie de atenciones colectivas e individuales para la población colombiana. Las acciones y atenciones allí descritas deben ser momentos de oportunidad para que se evalúen antecedentes clínicos y/o signos y síntomas de alarma (descritos en este lineamiento) que hagan sospechar un posible diagnóstico de AME y el paciente pueda entrar en una ruta de cuidado y manejo integral oportuno, así como brindar a las mujeres y sus familias información adecuada sobre potenciales riesgos de presencia de enfermedades genéticas.

Con relación a la atención en salud para la primera infancia, la Resolución 3280 de 2018 (11), tiene dentro los objetivos: valorar y hacer seguimiento de la salud y el desarrollo integral (físico, cognitivo, social) de los niños y las niñas; identificar tempranamente la exposición o presencia de factores de riesgo con el fin de prevenirlos o derivarlos para su manejo oportuno y detectar de forma temprana alteraciones que afecten negativamente la salud y el proceso de crecimiento y desarrollo, con el fin de referirlas para su manejo oportuno. Por otro lado, indica que durante la anamnesis se debe indagar sobre el progreso en los hitos del desarrollo del niño, sobre la adaptación e integración en los entornos de educación inicial, así como sobre preocupaciones de los padres o cuidadores respecto al desarrollo de los niños, y además evaluar el desarrollo del lenguaje (indagar aparición tardía de este) y del habla. Asimismo, la valoración incluye buscar antecedentes familiares, en donde debe hacerse un especial énfasis en enfermedades hereditarias (11).

Con respeto a la valoración del desarrollo, se menciona realizar una evaluación a través de la percepción de los padres, cuidadores o maestros sobre el desarrollo del niño, así como a través de la aplicación directa de escalas (ver Anexo 1 y 2 de la Resolución en mención) para detectar alteraciones en el desarrollo o en el comportamiento del niño, ante lo cual se debe derivar a la atención resolutiva para la evaluación a profundidad del desarrollo del niño (11). Si la alteración fue detectada por profesional de medicina general o de

enfermería, se debe hacer remisión inicialmente a pediatría, pero si la alteración fue detectada por especialista en pediatría, debe realizar las remisiones y estudios necesarios para establecer el diagnóstico etiológico, funcional y categórico. En este punto es de vital importancia que los profesionales de la salud conozcan y hagan uso de las recomendaciones que hacen parte de los lineamientos relacionados con sospecha de AME, con el objeto de que se lleven a cabo los procesos y la derivación adecuada de estos niños para que reciban un manejo integral adecuado (11).

La Resolución 3280 de 2018 (11) también aborda el tema de *"Atención para el cuidado preconcepcional"* y menciona dentro de sus objetivos que se debe promover la salud de la mujer a fin de alcanzar la gestación en las mejores condiciones posibles, a partir de la identificación y evaluación de los riesgos biológicos y psicosociales, el diagnóstico y tratamiento oportuno de alteraciones que afecten la gestación, e información para que la mujer tome decisiones en relación con la planeación de la gestación.

Como parte de las atenciones incluidas se encuentra la evaluación del riesgo preconcepcional y la asesoría de un método anticonceptivo, de acuerdo con los criterios de elegibilidad y deseo de la mujer; adicionalmente se debe realizar durante este proceso de anamnesis, la indagación sobre antecedentes genéticos o familiares haciendo énfasis entre otros aspectos en historia familiar de alteraciones genéticas conocidas (idealmente hasta de tres generaciones, de ambos miembros de la pareja) (11). De detectar mujeres con antecedentes genéticos o familiares, estas deberán ser remitidas para valoración por el especialista en obstetricia y ginecología, quien definirá la pertinencia de valoración multidisciplinaria, dependiendo de cada condición (11). Este espacio, también en un momento importante donde deben considerarse las recomendaciones dadas en este lineamiento para ofrecer información oportuna y adecuada sobre riesgos para desarrollo de AME.

Para formular los lineamientos técnicos, la evidencia recomienda que las pruebas neonatales en población priorizada en este lineamiento (antecedentes familiares, riesgos y zonas de alta incidencia) deben realizarse cumplidas las 48 horas de vida del recién nacido, previo consentimiento de los padres (62, 139); posteriormente se procede a tomar una pequeña muestra de sangre seca del talón, la cual se deposita en una tarjeta de papel filtro, (la misma muestra utilizada para otras pruebas de tamizaje neonatal). El laboratorio procesa esta

muestra utilizando una prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR), descrita como primera fase del tamizaje (29, 62, 140). Esta técnica molecular busca identificar de manera rápida (máximo de 7 días hábiles) (62) la delección homocigótica del exón 7 en el gen *SMN1*, una característica genética clave de la AME-5q (60, 159). Este método tiene una sensibilidad de aproximadamente el 95%, por lo que es posible obtener resultados falsos negativos en un 5% de los casos, como por ejemplo en aquellos que presentan una alteración heterocigota compuesta (delección en un alelo y una mutación puntual en el otro) (140, 160).

Ahora bien, si la prueba da un resultado positivo o no concluyente, se debe activar de inmediato un protocolo de emergencia, que consiste en contactar a los padres para obtener una segunda muestra del recién nacido, con el objeto de confirmar el diagnóstico, y al mismo tiempo, organizar una valoración clínica prioritaria para el recién nacido (62, 140). Esta valoración se realiza idealmente en un centro de referencia o centro especializado en enfermedades neuromusculares, o en su defecto, con un pediatra o neonatólogo. La finalidad es detectar cualquier manifestación clínica que ya pueda estar presente y, al mismo tiempo guiar a la familia (62, 140).

Una vez se tiene la segunda muestra, se pasa a la segunda fase; donde se debe utilizar una técnica más detallada denominada MLPA (60, 62, 161). Esta prueba no solo confirma la delección del gen *SMN1*, sino que también permite cuantificar el número de copias del gen *SMN2* (29, 62, 139). Esta información es importante, puesto que el número de copias de *SMN2* se correlaciona con la gravedad del fenotipo y orienta las decisiones terapéuticas (56).

Si el resultado de la MLPA es positivo, el siguiente paso es una consulta urgente en un centro de referencia o centro especializado en enfermedades neuromusculares. Este equipo multidisciplinario, que incluye neurólogos, fisioterapeutas, médicos genetistas, otros especialistas y profesiones aliadas, se encargará de una evaluación exhaustiva del recién nacido derivado de un programa de tamizaje neonatal para AME-5q (62).

Para aquellos casos con un resultado no concluyente en la primera fase (qPCR), o si se identifica la delección en solo uno de los alelos, se realiza una secuenciación del gen *SMN1* con las pruebas de Sanger o *Next-Generation Sequencing* (NGS) para descartar mutaciones puntuales en el otro alelo (60,

162-164). Esto es especialmente importante en recién nacidos de padres consanguíneos. Adicionalmente, si un recién nacido tiene resultado negativo en la prueba inicial de qPCR, pero presenta síntomas clínicos indicativos de AME-5q, se debe realizar un diagnóstico molecular completo que incluye la determinación de las copias de *SMN1* y *SMN2* y la secuenciación del gen *SMN1* (139).

Una vez se tienen los resultados genéticos y la evaluación clínica, se planifica un seguimiento médico regular, especialmente para los recién nacidos que son asintomáticos, pero tienen un alto número de copias de *SMN2* (≥ 4) (62). Estos controles periódicos son fundamentales para detectar la aparición de cualquier síntoma de forma temprana y así asegurar un tratamiento oportuno (62, 140). El objetivo final es que cada recién nacido diagnosticado reciba la atención integral que necesita para mejorar su calidad de vida.

Con relación a la operación de un programa de tamizaje neonatal para la AME-5q, la evidencia refiere que esta es una estrategia muy efectiva para identificar a los recién nacidos antes de que desarrollen síntomas (60). Para que este programa sea exitoso, no basta con tener una buena prueba de detección; se necesita una estructura organizativa sólida y una coordinación entre múltiples actores (62, 159).

Desde una perspectiva de salud pública, la implementación de un programa de tamizaje neonatal es un proceso metódico que se desarrolla en varias fases críticas. Inicialmente, se debe obtener la aprobación oficial, lo que garantiza el reconocimiento legal y el respaldo gubernamental necesarios para establecer la legitimidad del programa. Una vez asegurado este apoyo, la fase siguiente se centra en la construcción de una infraestructura robusta. Esto implica el desarrollo de laboratorios de última generación, sistemas de seguimiento eficientes y tecnología de la información adecuada para la gestión de datos. Paralelamente a la preparación de la infraestructura, se implementa una fase de educación integral, proporcionando formación a los profesionales de la salud y a las partes interesadas para asegurar que todos los involucrados comprendan sus roles y el propósito del programa. El proceso culmina con la implementación a nivel estatal, donde el tamizaje se aplica de manera integral en diversas regiones, fomentando la colaboración entre instituciones y profesionales de la salud para asegurar la eficiencia y la cobertura total (62, 156, 157). Ver figura

Fases de implementación del tamizaje neonatal para AME-5q en los lineamientos de la **pregunta 181**.

El éxito del tamizaje depende de varios factores operativos esenciales. Primero, es crucial una coordinación y notificación temprana, esto significa tener un proceso claro para notificar a los padres inmediatamente después de que se identifique un caso positivo. De la mano con esto, es fundamental la gestión del tiempo para la instauración del tratamiento, con protocolos que eviten demoras en la administración de la terapia, ya que el tratamiento temprano puede mejorar el pronóstico del paciente (29).

Además, debe existir un proceso eficiente para la derivación a especialistas. Los recién nacidos con AME deben ser remitidos de manera expedita a centros de referencia o especializados en enfermedades neuromusculares. Estos centros deben contar con un equipo multidisciplinario que incluya expertos en la evaluación de la función motora. Finalmente, se requiere un proceso administrativo y financiero bien definido para gestionar la cobertura, el costo y el reembolso del tratamiento, abordando proactivamente los desafíos logísticos (29, 62).

Los centros de referencia juegan un papel vital en el manejo de los casos derivados del tamizaje. Estos centros deben ofrecer atención clínica inmediata, con consultas iniciales y de seguimiento, así como diagnóstico y tratamiento con pruebas confirmatorias y la presentación clara de todas las opciones terapéuticas (29). Un aspecto crucial es el apoyo al paciente y la familia, proporcionando educación, recursos y facilitando reuniones para definir el plan de tratamiento. También, deben coordinar la atención con el médico de atención primaria y otros especialistas (29, 62).

Por otro lado, es importante tener en cuenta que el asesoramiento genético es un pilar fundamental en el proceso. Debe ser ofrecido por un médico genetista en los centros de referencia una vez confirmado el diagnóstico (60, 62, 139). Este asesoramiento no solo informa a los padres sobre la enfermedad y su herencia, sino que también les proporciona el apoyo necesario para tomar decisiones informadas, como la planificación familiar. Es ideal, que un trabajador social debe acompañar este proceso para evaluar el contexto social y ayudar a los padres a acceder a los servicios necesarios (62). La colaboración estrecha entre los laboratorios de tamizaje, los centros de referencia y los padres, quienes

son socios clave en todo el proceso, es esencial para garantizar una atención integral y exitosa (29).

Para asegurar la solidez del programa, es necesario evaluarlo y revisarlo continuamente, incorporando la evidencia más reciente (62). También, es muy importante analizar las experiencias y lecciones aprendidas de otros países que ya han implementado programas de tamizaje neonatal para la AME-5q (156). Las fases críticas para su éxito son la aprobación para la evaluación, la construcción de la infraestructura, la educación y la implementación a nivel estatal (62, 157).

7.3.2 Pregunta 2

¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben ser considerados para la sospecha diagnóstica, confirmación y clasificación clínica, fenotípica y funcional de la AME con el fin de realizar un diagnóstico oportuno?

Para dar respuesta a la pregunta se seleccionaron, una GPC (139) y cuatro consensos (29, 60, 62, 145). Un artículo de revisión (165) fue requerido para ampliar y aclarar aspectos relacionados con las pruebas empleadas en el diagnóstico genético.

Diagnóstico clínico

La evaluación clínica es de fundamental importancia para identificar a los pacientes verdaderamente asintomáticos o con manifestaciones iniciales mínimas. Este análisis es especialmente crucial en casos extremadamente graves, donde los recién nacidos pueden presentar compromiso respiratorio en los primeros días de vida. Siempre que sea posible, especialistas en enfermedades neuromusculares/neuropediatria deben realizar la evaluación clínica inicial, incluso en unidades de cuidados intensivos neonatales. En regiones con pocos especialistas neuromusculares, los pediatras/neonatólogos pueden orientar el diagnóstico, refiriendo a los pacientes a centros más especializados (62).

Teniendo en cuenta lo anterior, el diagnóstico clínico de la AME-5q se basa en una adecuada anamnesis, donde la descripción de los síntomas por parte del paciente o los padres/cuidadores y los hallazgos clínicos a la exploración son de

suma importancia. El examen básico y los exámenes complementarios que se deben realizar para el diagnóstico de la AME-5q incluyen (139):

De carácter obligatorio

- Anamnesis
- Examen clínico
- Diagnóstico genético molecular

Los posibles primeros síntomas que suelen aparecer son:

- Signos tempranos como ausencia o retraso en el desarrollo motor
- Hipotonía muscular (descrito como bebé flácido)
- Debilidad muscular proximal
- Pérdida de las capacidades motoras
- Patrón respiratorio llamativo con respiración paradójica: respiración diafragmática y tórax en campana (AME1)
- Fasciculaciones, especialmente fasciculaciones lingüales (descritas como espasmos musculares)
- Disminución de la resistencia como primer síntoma de debilidad muscular
- Marcha anómala
- Calambres musculares
- Atrofia muscular

Anamnesis especial (es importante indagar sobre):

- Cambio en los movimientos intrauterinos del feto
- Llanto débil, dificultad para succionar
- Pérdida de habilidades motoras
- Marcha anormal
- Habilidades deportivas durante la infancia (en comparación con otros niños de la misma edad)
- Tropiezos frecuentes al correr (sugiere sospecha de debilidad proximal)
- Dificultad para subir escaleras, levantarse de un sillón bajo o ponerse de cuclillas (sugiere sospecha de debilidad proximal)

En la edad adulta son signos típicos de inicio de la AME (29):

- Debilidad proximal
- Caídas frecuentes

- Síndrome de calambres-fasciculaciones o minipoliomoclisis
- Debilidad proximal leve de las extremidades inferiores con debilidad selectiva de los cuádriceps y disminución del rendimiento deportivo o la resistencia combinada

La debilidad muscular proximal suele manifestarse a partir de los 18 años, donde algunas personas presentan características y una historia de la enfermedad correspondiente a AME tipo 3b, mientras que otras pueden presentar sus primeros síntomas a partir de los 30 años y parecen tener una enfermedad menos progresiva y se clasifican dentro del tipo 4.

En general los síntomas y signos clínicos característicos según el tipo de AME son (139):

AME tipo 0

- Se manifiesta desde la fase intrauterina hasta al séptimo día de vida
- Artrogrirosis múltiple congénita
- Insuficiencia respiratoria directa postnatal

AME tipo 1

- Se manifiesta después del 7 día de vida hasta el periodo neonatal
- Hipotonía muscular pronunciada
- Debilidad muscular acentuada en la parte proximal con énfasis en las extremidades inferiores
- Los músculos faciales están en gran parte no afectados
- Fasciculaciones linguales
- Temblores e insuficiencia respiratoria con respiración paradójica

AME tipo 2

- Despues del 7 día de vida hasta el periodo neonatal
- Se aprende a sentar sin ayuda, pero no es posible caminar sin ayuda
- Retraso en el desarrollo motor, hay incapacidad para mantener el ritmo de crecimiento norma (peso y talla) temblor fino de las manos, tos débil, contracturas articulares y escoliosis

AME tipo 3

- AME 3a inicio < 3 años, la esperanza de vida no está significativamente restringida.

- AME 3b inicio > 3 años, la esperanza de vida no se ve reducida de forma significativa
- El curso es leve y muy variable, aproximadamente el 50% pierde la capacidad de caminar a lo largo de la enfermedad.

AME tipo 4

- Se manifiesta solo en la edad adulta
- Los síntomas clínicos son en su mayoría los mismos que los descritos en el tipo 3.

Después de realizar el diagnóstico y antes de iniciar el tratamiento se debe hacer una evaluación basal de las habilidades motoras y capacidad respiratoria del paciente, mediante el uso de diferentes escalas que serán aplicadas de acuerdo con la edad y tipo de AME (145).

La función motora debe medirse en pacientes pediátricos, aplicando varias escalas motoras según la edad y el estado funcional del paciente y se sugiere emplear como se muestra a continuación (145):

- **< 24 meses:** CHOP-INTEND
- **> 24 meses (deambuladores):** HFMSE + 6MWT
- **> 30 meses (no deambuladores):** HFMSE + RULM
- El estado funcional debe evaluarse con la escala **EK2** en no deambuladores mayores de 4 años.

Con respecto a la calidad de vida se sugiere emplear el módulo neuromuscular de *Pediatric Quality of Life Inventory*, el cual puede ser administrado por los cuidadores de pacientes entre 2 y 18 años y por los propios pacientes entre 5 y 18 años. Mientras que para la función respiratoria se recomienda realizar estudios de espirometría incluyendo CVF (FVC), VEF1 (FEV1) y la relación CVF/VEF1 (%) a partir de los 6 años de edad, aunque puede intentarse desde los 4-5 años en pacientes colaboradores y cuando se requiera, la función pulmonar también debe evaluarse mediante capnografía en lactantes. Otros aspectos importantes que deben evaluarse de manera rutinaria son la disartria, disfagia y sialorrea entre otros (145) (ver síntesis de evidencia de pregunta 3).

Con respecto a pacientes adultos, para la evaluación de la función motora en pacientes que deambulan se recomienda utilizar la prueba de los 6 minutos de marcha (6MWT) y la escala funcional ALSFRS-R y de manera alternativa, o

adicional, puede usarse la HFMSE. Para pacientes que pueden sentarse, se recomienda utilizar la escala motora RULM y la escala funcional EK2 y de manera alternativa, o adicional, puede usarse la HFMSE, mientras que en pacientes que no pueden sentarse, se recomienda utilizar la escala motora RULM y la escala funcional EK2. Pitarcho et al 2022 (145) mencionan que la escala *Global Impression of Change* debe aplicarse a todos los pacientes (*walkers, non-sitter* y *sitter*) y puede ser completada por el médico o por el paciente/su cuidador en la consulta con el objeto de calificar el estado general de salud del paciente.

En adultos deambuladores, debe realizarse espirometría incluyendo la CVF (FVC) y de manera alternativa o adicional, puede medirse la PEM (presión espiratoria máxima), mientras que en pacientes que se sientan se debe realizar espirometría incluyendo la capacidad vital funcional. De manera alternativa, o adicionalmente, puede medirse la presión espiratoria máxima o registrarse el número diario de horas de uso de ventilación no invasiva. Finalmente, para los pacientes que no se sientan debe registrarse el número de hospitalizaciones por infecciones respiratorias y de manera alternativa, o adicional, puede utilizarse la espirometría con CVF o registrarse el número diario de horas de uso de ventilación no invasiva (145).

Considerando que a la fase de diagnóstico pueden llegar recién nacidos identificados mediante tamizaje, la evidencia menciona que es recomendable que se sometan a al menos dos evaluaciones clínicas después de un resultado alterado (en prueba de tamizaje) (62). En estos pacientes, la evaluación clínica debe incluir la valoración de manifestaciones neuromusculares como hipotonía, movimientos antigravitacionales reducidos o ausentes, fasciculaciones linguales, reflejos tendinosos profundos disminuidos/ausentes y síntomas respiratorios como tórax en forma de campana y respiración paradójica (62, 166). También, se deben considerar signos clínicos que puedan indicar AME-5q tipo 0, como la presencia/ausencia de movimientos intrauterinos, secuencia deformante (formación de anomalías o deformidades en sus articulaciones y extremidades) debido a acinesia fetal, anomalías cardíacas y cuadriparexia (62, 167). También, es importante tener en cuenta que cuando el paciente no es elegible para tratamiento inmediato, se deben realizar evaluaciones neuromusculares regulares que se centren en la fuerza, los reflejos y las fasciculaciones (62).

Diagnóstico genético

Con relación al diagnóstico genético, la evidencia consultada (139), menciona que de existir sospecha clínica de la presencia de AME-5q, se debe realizar de manera inmediata un diagnóstico genético molecular, donde la determinación exacta del número de copias de *SMN1* y *SMN2* (exones 7 y 8) debe realizarse mediante métodos cuantitativos; y que actualmente, el método de referencia es el análisis MLPA (amplificación multiplex dependiente de ligadura) (139). También, recomienda que ante la sospecha AME-5q y si se detecta una sola copia del gen *SMN1*, se debe realizar un análisis de secuencia del gen *SMN1* con el objeto de detectar o descartar una variante patogénica en dicho gen y metodológicamente garantizar, que a pesar de la alta homología entre los genes *SMN1* y *SMN2*, la sensibilidad de la detección de variantes en *SMN1* no se vea reducida y que una variante pueda asignarse claramente ya sea a *SMN1* o *SMN2* (139).

Para entender las recomendaciones dadas, es importante tener en cuenta que AME-5q es una enfermedad con herencia autosómica recesiva, donde la causa principal, en más del 95% de los casos, son delecciones bialélicas o conversiones genéticas del gen *SMN1* el cual es responsable de codificar la proteína SMN (139). Otro aspecto importante a mencionar es que los seres humanos tienen una segunda copia casi idéntica, que es el gen *SMN2* y se diferencia del *SMN1* por cinco bases, lo cual da como resultado un empalme (*splicing*) alterado y una producción significativamente reducida (aproximadamente un 10%) de proteína SMN funcional (139). Adicionalmente, para el diagnóstico genético es importante considerar que la cantidad de copias del gen *SMN2* influye directamente en la gravedad de la enfermedad, donde un mayor número de copias del gen *SMN2* se asocia con un curso más leve y que, además, existen variantes raras en el gen *SMN2* y otros modificadores genéticos independientes de *SMN* que pueden influir en el fenotipo. Por otro lado también se debe tener en cuenta que algunas variantes específicas del gen *SMN2* (c.859G>C y c.835-44A>G) pueden llevar a un fenotipo más leve de lo esperado, aunque actualmente no influyen en las decisiones terapéuticas debido a la falta de datos científicos suficientes (139).

El diagnóstico de la AME-5q se basa principalmente en la demostración de variantes patógenas bialélicas en el *SMN1* (60, 65). Aunque se han descrito pruebas como PCR-RFLP, *microarray* dirigidos, PCR cuantitativa (qPCR), MLPA o incluso secuenciación (60); actualmente el estándar de oro para la determinación exacta del número de copias de los exones 7 y 8 de los genes *SMN1* y *SMN2* es el análisis MLPA, (en español amplificación multiplex

dependiente de ligadura), no solo porque permite la confirmación de la AME-5q en aproximadamente el 96% de los pacientes (139, 168) mediante la detección de una delección homocigótica de los exones 7 y 8, o solo del exón 7, del gen *SMN1* (139), sino porque además permite la cuantificación del número de copias del gen *SMN2*, que es un gen que influye en la gravedad de la AME (60), donde por regla general, cuantas más copias del *SMN2*, más leve es el curso de la enfermedad (169).

Algunas metodologías basadas en PCR para detectar la delección homocigótica del exón 7 del gen *SMN1* pueden utilizarse en determinadas situaciones como por ejemplo, en el marco del tamizaje neonatal, para realizar un diagnóstico rápido, pero no sustituye a la cuantificación del número de copias de los genes *SMN1* y *SMN2* (139).

Aunque en aproximadamente el 96% de los pacientes con AME-5q se detecta una delección homocigótica de los exones 7 y 8 o solo del exón 7 del gen *SMN1* en el cromosoma 5q13.2, en aproximadamente el 4% de los pacientes con AME-5q se presenta heterocigosis compuesta, en donde la delección/conversión génica frecuente se produce en un alelo y una variante *SMN1* patógena menor en el segundo alelo. Por ello, pese a que la gravedad de la AME depende principalmente del número de copias del gen *SMN2*, un gen altamente homólogo, las variantes raras del gen *SMN2* y los modificadores genéticos positivos independientes del *SMN* también pueden influir en el fenotipo (139, 162).

En los casos en que los individuos muestran síntomas clínicos de AME, pero solo presentan una delección en una copia del gen *SMN1* (delección heterocigótica) o ninguna delección (especialmente en casos de padres consanguíneos), es necesario realizar pruebas adicionales. En tales casos, se debe realizar la secuenciación de toda la región codificante del gen *SMN1* y de las regiones de empalme situadas en la unión intrón-exón. Esta búsqueda tiene por objeto identificar variantes patógenas a pequeña escala en uno o ambos alelos que podrían no detectarse con la técnica MLPA (60). Este análisis de secuencia puede realizarse mediante secuenciación Sanger o secuenciación NGS de lectura larga, en la que se garantiza que se secuencia y analiza el gen *SMN1*. El análisis de secuencias y su interpretación es un examen genético complejo debido a las secuencias casi idénticas de *SMN1* y *SMN2* (60, 65).

Esta búsqueda tiene por objeto identificar variantes patógenas a pequeña escala en uno o ambos alelos que podrían no detectarse con la técnica MLPA (60). Este análisis de secuencia puede realizarse mediante secuenciación Sanger o secuenciación NGS de lectura larga, en la que se garantiza que se secuencia y analiza el gen *SMN1*. El análisis de secuencias y su interpretación es un examen genético complejo debido a las secuencias casi idénticas de *SMN1* y *SMN2* (60, 65).

En presencia de dos copias del gen *SMN1*, en casos extremadamente raros pueden existir variantes patogénicas bialélicas en la secuencia del gen *SMN1*, las cuales pueden detectarse mediante secuenciación de Sanger o secuenciación NGS de lectura larga.

El número de copias del *SMN2* constituye la base para la elección del posible tratamiento o la inclusión/exclusión en un tratamiento (139, 163). Algunas variantes de secuencia en el gen *SMN2* (c.859G>C y c.835-44A>G), que se dan en aproximadamente en el 1% de los pacientes con AME, dan lugar a un fenotipo de AME más leve de lo que cabría esperar en función de las copias de *SMN2*. Ambas variantes son modificadores protectores del *SMN2* (139, 162). Sin embargo, debido a la insuficiencia de datos científicos, actualmente no influyen en las decisiones terapéuticas.

En la última década, se ha visto un continuo desarrollo de nuevos métodos para las pruebas genéticas de AME, sumándose a los enfoques tradicionales y afectando las prácticas clínicas. Métodos tradicionales como RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) han disminuido su uso en la práctica clínica y se han ido comercializando nuevas metodologías basadas ya sea en qPCR, electroforesis capilar, PCR digital (dPCR) o la secuenciación de próxima generación (NGS) y la secuenciación de tercera generación (TGS). Sin embargo, es fundamental seleccionar una estrategia de pruebas adecuadas para cada escenario de aplicación, considerando las diferencias significativas en el costo, el tiempo de respuesta, los tipos de variantes detectadas y el rendimiento de las pruebas (165).

Finalmente, es crucial destacar la importancia de los procedimientos de validación del rendimiento antes de implementar nuevas tecnologías en entornos clínicos. Todas las metodologías, incluidas MLPA y qPCR, emplean enfoques semicuantitativos para determinar el número de copias de los genes *SMN*. Siguiendo las directrices del ACMG (*American College of Medical Genetics and Genomics*), es imperativo que los laboratorios establezcan valores de corte

validados y no superpuestos para diferenciar con precisión los números de copias de *SMN* de 0, 1, 2 y 3. La precisión, exactitud y confianza de las mediciones en el número de copias de *SMN* alrededor de estos valores de corte deben ser conocidas por el laboratorio, y se recomienda el uso del análisis de la curva ROC para establecerlos (165).

Un punto importante a tener en cuenta y que está relacionado con el reporte de un caso de AME con diagnóstico conformado, es lo establecido en el Protocolo de Vigilancia en Salud Pública. Enfermedades Huérfanas – raras publicado en el año 2024 (163), donde define como objetivos específicos:

- Notificar los casos nuevos de pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedades huérfanas-raras en el territorio nacional.
- Realizar el análisis de información de la notificación de las enfermedades huérfanas.
- Realizar el seguimiento a los indicadores establecidos para el evento.

Adicionalmente, se menciona que los casos nuevos de enfermedades huérfanas-raras ingresan al SIVIGILA únicamente confirmados de acuerdo con las siguientes definiciones de caso (**Tabla 14**).

Tabla 14. Definiciones operativas de caso de enfermedades huérfanas -raras. Colombia 2024

Tipo de caso	Características de la clasificación
Caso nuevo confirmado con prueba diagnóstica (laboratorio o procedimiento)	Todo caso nuevo, residente en Colombia, de cualquier edad a quien se realiza diagnóstico de enfermedad huérfana con resultados de pruebas diagnósticas de laboratorio, o imagenológicas, o histológicas, o fisiológicas, de acuerdo con lo establecido por el Ministerio de Salud y Protección Social en el anexo técnico vigente del protocolo de vigilancia (Anexo 1).
Caso nuevo confirmado con criterios clínicos	Todo caso nuevo, residente en Colombia, de cualquier edad, a quien se realiza diagnóstico de enfermedad huérfana basado exclusivamente en criterios clínicos declarados por uno o más médicos tratantes, con base en las definiciones nosológicas aceptadas por la comunidad científica y los antecedentes de historia clínica y otros registros del paciente que confirmen la presencia de la enfermedad huérfana. Nota: Para orientar la confirmación clínica, en el anexo técnico vigente del protocolo de vigilancia se encuentran la lista de las especialidades médicas sugeridas para confirmar el diagnóstico de cada enfermedad.

Tipo de caso	Características de la clasificación
* Se entiende como caso nuevo notificado al SIVIGILA, el caso que no fue reportado en el censo de 2013 o en los reportes de hemofilia de 2015, 2016 y 2017, independientemente de la fecha de diagnóstico.	

Tomado de: Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Enfermedades huérfanas – raras. Versión 6. [Internet] 2024. <https://doi.org/10.33610/BQUEU2017> (170).

Teniendo en cuenta lo anterior, una vez el paciente ha sido confirmado con AME, se debe de notificar al SIVIGILA de acuerdo con lo establecido en el “Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Enfermedades huérfanas – raras” (170) o el documento que esté vigente para tal fin.

7.3.3 Pregunta 3

¿Cuáles alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben considerarse en la AME y en cada subtipo de AME, incluyendo criterios de inicio, priorización, continuación, suspensión, modificación o cambio para guiar la elección más adecuada según perfil del paciente?

Tratamiento farmacológico

Los tratamientos disponibles para AME han dado lugar a un cambio en la historia natural de la enfermedad en todas las edades (144). El conocimiento generado a través de ensayos clínicos y el uso comercial de estas tecnologías ha permitido establecer que la sospecha de AME se empieza a reconocer como una urgencia clínica, que como se mencionó previamente, requiere un diagnóstico genético preciso, que incluya la cuantificación del número de copias del gen *SMN2* en personas sintomáticas e idealmente en presintomáticas, con el objeto de poder instaurar de manera rápida aplicación del tratamiento (144). Con la disponibilidad de tres tratamientos para la AME, disponibles para uso en niños y adultos, dependiendo de la indicación autorizada por la entidad reguladora, es necesario revisar y tener clara la evidencia de datos reales para comprender los riesgos y beneficios de cada tratamiento y así seleccionar el “mejor” tratamiento para cada caso clínico específico (144).

En Brasil, por ejemplo, los tratamientos modificadores de la AME-5q incluidos son risdiplam y nusinersen, y sus costos han sido cubiertos por el Sistema Único de Salud (SUS) (62). Para el caso de onasemnogene abeparvovec, a pesar de

que se ha recomendado su inclusión en el SUS en diciembre de 2022, aún no está disponible para los pacientes y la propuesta para su incorporación se centra en un acuerdo de reparto de riesgos entre el Gobierno federal brasileño y la empresa farmacéutica (62). En este tipo de acuerdo, que ya se aplica en otros países, el pago del medicamento se realizará en cuotas basadas en el cumplimiento de los parámetros clínicos establecidos por el Gobierno, como la supervivencia global, la supervivencia sin ventilación y el logro de hitos motores. Estos hitos se evaluarían durante un período de cinco años y se establecieron debido a las incertidumbres sobre la eficacia a largo plazo señaladas por la CONITEC (62).

Actualmente en Colombia, se han aprobado tres medicamentos para uso en el tratamiento de la AME, ver **Tabla 15**.

Tabla 15. Medicamentos aprobados en Colombia para tratamiento de AME

Principio Activo	Nusinersen	Risdiplam	Onasemnogene abeparvovec
Indicación INVIMA	<p>Está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen <i>SMN2</i> y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad no hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.</p>	<p>Está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen <i>SMN2</i> y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad no hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. en todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.</p>	<p>Está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con atrofia muscular espinal (AME) con mutaciones bialélicas en el gen de la motoneurona de supervivencia 1 (<i>SMN1</i>).</p> <p>Limitaciones de uso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la administración repetida • No se ha evaluado el uso del medicamento en pacientes con AME avanzada (por ejemplo, parálisis completa de las extremidades, dependencia permanente del ventilador).
Vía de administración	Vía intratecal mediante punción lumbar	Vía oral	Vía intravenosa

Principio Activo	Nusinersen	Risdiplam	Onasemnogene abeparvovec
Dosis	<p>Dosis recomendada = 12mg (5 ml) por administración</p> <p>Inicia con 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63</p> <p>Luego 1 dosis de mantenimiento cada 4 meses</p>	<p>La dosis diaria es de acuerdo a la edad y peso corporal:</p> <p>< 2 meses de edad = 0.15 mg/kg 2 meses a < 2 años = 0.20 mg/Kg \geq 2 años (< 20 Kg) = 0.25 mg/Kg \geq 2 años (\geq 20 kg) = 5mg</p> <p>* No se ha estudiado el tratamiento con una dosis diaria superior a 5 mg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> La dosis del medicamento se basa en una dosis nominal de 1.1×10^{14} vg/kg, la cual depende del peso corporal, por ello los viales están disponibles con volúmenes extraíbles entre 5.5 a 8.3 ml, los cuales corresponden a dosis en genomas vectoriales (vg). Por ejemplo, pesos entre 2,6 – 3,0 Kg requieren un volumen de 16.5 ml que corresponde a 3.3×10^{14} vg y pesos entre 20,6 – 21,0 Kg requieren un volumen de 115.5 ml = 2.31×10^{15} vg Administración en única dosis a través de perfusión intravenosa de aproximadamente 60 minutos. Nunca administración IV rápida o en bolo.
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> Para la administración, se debe considerar la sedación y técnica de imágenes para guiar la terapia. Extraer 5 ml de LCR antes de la administración y administrar con inyección en bolo intratecal y aguja de anestesia espinal por 1 - 3 minutos. Si se olvida la dosis de carga, se debe administrar teniendo en cuenta al menos 14 días entre dosis y continuar con el esquema normal. 	<ul style="list-style-type: none"> El polvo para solución oral se debe administrar por Sonda Nasogástrica (SNG), previo lavado con 10-20 ml de agua. Se toma vía oral una vez al día, con o sin alimentos, y aproximadamente a la misma hora y usando una jeringa oral reutilizable, sin mezclarlo con leche líquida o en polvo. Una vez se extraiga la dosis con la jeringa se debe tomar inmediatamente, ya que si pasan 5 minutos se debe desechar y 	<ul style="list-style-type: none"> La administración del medicamento debe ser iniciado y supervisado en centros médicos por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con AME. Antes del inicio del medicamento, realizar pruebas de laboratorio, tales como: anticuerpos anti AAV9, función hepática (ALT, AST, bilirrubina, albúmina, TP, TPT e INR), creatinina, recuento sanguíneo (hemoglobina y recuento de

Principio Activo	Nusinersen	Risdiplam	Onasemnogene abeparvovec
	<ul style="list-style-type: none"> Si se olvida la dosis de mantenimiento, se debe administrar lo antes posible y continuar cada 4 meses. 	<ul style="list-style-type: none"> preparar una nueva dosis. Tomar aproximadamente 15 ml de agua luego de la dosis del medicamento, para asegurar la dosis administrada. Una vez reconstituida la solución, se debe almacenar en nevera entre 2-8°C x 64 días, luego desechar. Si el medicamento entra en contacto con la piel, debe lavar con agua y jabón. 	<ul style="list-style-type: none"> plaquetas) y troponina I. Antes de la perfusión el paciente debe estar estable en su condición de salud (hidratación, nutrición adecuada y sin infecciones). Es recomendable inmunomodulación con corticoides 24 horas antes de la perfusión. para reducir la respuesta inmunitaria.

Fuente: Elaboración propia con información consultada en INVIMA

Criterios de inicio

Teniendo en cuenta que la AME es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que ocasiona una rápida e irreversible pérdida de neuronas motoras, especialmente en etapas tempranas (144, 145) y el inicio de las terapias que aumentan la proteína *SMN* deben iniciarse de manera temprana en pacientes recién diagnosticados e idealmente en individuos pre-sintomáticos. En recién nacidos con síntomas durante las dos primeras semanas de vida, las decisiones terapéuticas deben individualizarse y, de ser necesario, contar con la evaluación de comités de expertos. Otros factores relevantes que se deben tener en cuenta para decidir la indicación, exclusión o suspensión del tratamiento son (144, 145):

- Estado funcional basal mínimo
- Escoliosis grave y contracturas
- Datos limitados de ensayos y práctica clínica
- Dificultad de acceso, en el caso de los tratamientos intratecales e intravenosos
- Cumplimiento de los estándares de atención establecidos para la AME
- Presencia de circunstancias extraordinarias que puedan afectar a la eficacia o a la evaluación de la respuesta al tratamiento

Adicionalmente, es importante realizar una evaluación cuidadosa, individualizada y en función de la evolución clínica con el objeto de apoyar el

acceso a terapias modificadoras de la enfermedad. En países como Alemania, aunque todos los pacientes con diagnóstico genético de AME-5q tienen la posibilidad de iniciar tratamiento modificador, las decisiones deben tomarse junto con la familia afectada, y de manera clara y transparente se debe informar la falta de datos sobre eficacia del tratamiento en pacientes con AME tipo 0 (139, 144).

Es fundamental que los profesionales de la salud reconozcan que, de acuerdo con la evidencia disponible, las familias suelen contar con información limitada y a menudo controvertida al momento de tomar decisiones terapéuticas. En este contexto, resulta necesario valorar con cautela si, en situaciones particulares, es pertinente favorecer un acceso amplio e indiscriminado a los tratamientos en pacientes con afectación severa. Asimismo, debe considerarse que las formas más graves de la enfermedad suelen manifestar un fenotipo con compromiso multiorgánico, lo que implica un perfil de seguridad distinto y un riesgo potencialmente mayor en comparación con los niños con AME-5q de menor gravedad (139, 144).

Schroth et al (2025) (144), menciona que el inicio del tratamiento para pacientes recién diagnosticados con AME (ya sea sintomáticos o antes de la aparición de los síntomas), el número de copias de *SMN2* y la edad son dos características importantes del paciente que orientan el tratamiento. Los recién nacidos con 2 copias de *SMN2* tienen un período muy corto en el que ocurre una pérdida neuronal rápida e irreversible mientras que aquellos con 3 o 4 copias de *SMN2* diagnosticados antes del inicio de los síntomas pueden tener un curso de tiempo variable, pero también experimentan una pérdida rápida de neuronas motoras (171). El conocimiento de la historia natural de la AME (basada en la edad y el número de copias de *SMN2*) es fundamental para educar a los pacientes y cuidadores y manejar las expectativas sobre el tratamiento (144).

Otro factor a considerar para el suministro o restricción del tratamiento es la disponibilidad de ciertos tratamientos especificada por las agencias de salud de y por las políticas de cada país que pueden estar basadas en factores como la edad, número de copias de *SMN2* y/o el peso del paciente, entre otros (172, 173).

También, es importante tener en cuenta que grupos de pacientes invitados a participar en los consensos de formulación de recomendaciones en AME,

enfatizan la importancia de recibir información clara sobre las expectativas de la línea de tiempo para la respuesta al tratamiento. También, es útil discutir qué opciones están disponibles si un tratamiento presenta efectos secundarios inaceptables o intolerables, o si ya no parece proporcionar beneficio (144, 174).

Otro aspecto importante que también refieren los pacientes y que es igualmente importante, está relacionado con las recomendaciones de cuidado y apoyo que incluyen la atención interdisciplinaria para alteraciones musculoesqueléticas, respiratorias y nutricionales que ayudan a optimizar el efecto del tratamiento (144).

Para el caso específico de terapia génica con onasemnogene abeparvovec el número de copias de *SMN2*, el peso y la edad del paciente pueden afectar el acceso al tratamiento, sobre todo por las especificaciones dadas por las agencias sanitarias de cada país (172, 173), pero de igual manera pueden existir restricciones que hagan que el acceso a otros tratamientos sea heterogéneo, por ejemplo en algunos países, las agencias de salud pueden no aprobar el tratamiento para pacientes con 4 copias del gen *SMN2* que no presentan síntomas, pero otros si pueden iniciar el tratamiento en bebés con 4 copias, o incluso en aquellos con 5 copias o más por considerar que es importante (37), mientras otros países prefieren realizar revisión frecuente de la evidencia disponible para tomar decisiones basadas en la mejor evidencia disponible y manteniendo un enfoque de salud pública adecuado para el país.

El consenso de expertos realizado en España (145) menciona que la decisión de iniciar cualquier terapia modificadora de la enfermedad en la AME 5q debe ser tomada por equipos multidisciplinares, previa obtención del consentimiento informado del paciente o sus tutores, para ello también es fundamental que estos sean informados sobre las opciones de tratamiento disponibles, el balance riesgo-beneficio y los criterios generales de seguimiento y suspensión de cada una de las terapias disponibles en el país (145).

El requisito indispensable para la indicación es la confirmación mediante estudio genético de la mutación bialélica del gen *SMN1*. Además, el paciente debe estar recibiendo y se espera que continúe recibiendo, el cuidado estándar según las guías (incluyendo vacunas, soporte nutricional/respiratorio y fisioterapia). Es muy importante, que el médico evalúe que el tratamiento tenga una eficacia plausible para el paciente (evaluación individualizada), considerando el

mecanismo de acción del fármaco, las características específicas del paciente y la mejor evidencia disponible (145).

Para los pacientes pediátricos, es crucial que el tratamiento se inicie lo más temprano posible. El consenso enfatiza que la implementación del tamizaje neonatal es esencial para comenzar la terapia en la fase asintomática. Los niños presintomáticos deben presentar entre 1 y 3 copias del gen *SMN2* y no mostrar síntomas al momento de la indicación. En pacientes sintomáticos (tipos 1B a 3), el criterio clave es la observación de deterioro funcional en escalas motoras y/o funcionales. Con relación a los pacientes con AME tipo 0 y 1A, no se logró consenso para dar una indicación, por lo tanto, se recomienda una evaluación individualizada con el apoyo de un comité de expertos (145).

En el caso de pacientes adultos (AME tipos 1 a 4), la indicación se basa en la presencia de deterioro funcional observado en escalas motoras y/o funcionales o un deterioro del estado funcional definido por la historia clínica o por evaluaciones realizadas en los últimos 5 años (145).

Así como se establecen criterios para elegir los candidatos a recibir tratamiento, también es importante considerar quienes no son elegibles. La no elegibilidad, general, incluye situaciones clínicas muy avanzadas en las cuales se presenta una actividad funcional mínima, que se consideran irreversibles y sin expectativa de beneficio sustancial. También, se excluye a pacientes que requieran ventilación permanente (típicamente > 16 horas al día) considerada irreversible y que no sea consecuencia de un proceso agudo intercurrente (145).

En resumen, la decisión de iniciar el tratamiento debe ser tomada por equipos multidisciplinarios, previo consentimiento informado del paciente o tutores, quienes deben estar al tanto de las opciones disponibles, el balance riesgo-beneficio y los criterios de seguimiento y suspensión (145), ver **Tabla 16**.

Tabla 16. Criterios o requisitos de inicio de tratamiento

Población / Requisito	Criterios Clave de Indicación
Requisitos generales	<ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico Genético: Confirmación de la mutación bialélica del gen <i>SMN1</i>.• Soporte Estándar: El paciente debe recibir y se espera que continúe cumpliendo las guías de cuidado estándar (vacunas, soporte nutricional/respiratorio, fisioterapia).

Población / Requisito	Criterios Clave de Indicación
	<ul style="list-style-type: none"> Eficacia plausible: El médico debe evaluar que el tratamiento sea plausiblemente eficaz para el paciente, considerando su mecanismo de acción, características individuales y la mejor evidencia disponible.
Pacientes pediátricos	<ul style="list-style-type: none"> Inicio precoz: El tratamiento debe iniciarse lo más pronto posible. Es esencial implementar el tamizaje neonatal para iniciar el tratamiento en la fase asintomática. Presintomáticos: Deben tener 1 a 3 copias del gen <i>SMN2</i> y ausencia de síntomas al inicio del tratamiento. Sintomáticos (tipos 1B a 3): Deterioro funcional observado en escalas motoras y/o funcionales. Tipos 0 y 1A: No se alcanzó consenso; se recomienda una evaluación individualizada por un comité de expertos.
Pacientes adultos (tipos 1 a 4)	<ul style="list-style-type: none"> Deterioro funcional: Presentar un deterioro funcional observado en escalas motoras y/o funcionales. Historia de deterioro: Deterioro del estado funcional definido por la historia clínica o evaluaciones realizadas en los últimos 5 años.
Criterios de no elegibilidad	<ul style="list-style-type: none"> Situaciones clínicas muy avanzadas con actividad funcional mínima, no reversibles y sin expectativa de beneficio sustancial. Pacientes que requieren ventilación permanente (típicamente > 16 horas/día) considerada irreversible y no causada por un proceso agudo intercurrente.

Fuente: elaboración propia con información proveniente de Pitarch Castellano et al (2022) (145).

Criterios de cambio

Un factor importante que influye en la toma de decisiones para cambio es el estado clínico actual (que puede incluir comorbilidades, anatomía compleja de la columna vertebral y/o disminución de la función tras el tratamiento) (145).

Algunas de las situaciones del estado clínico que influye en la decisión son:

- Limitaciones en la vía de administración, por ejemplo, pacientes con anatomía compleja de la columna vertebral pueden enfrentar dificultades para tolerar la vía de administración intratecal (para el caso de nusinersen), llevando a considerar o tomar opciones alternas.
- La preexistencia de una enfermedad hepática subyacente o elevación de transaminasas (para el caso de onasemnogene abeparvovec) limitaría el uso de esta terapia génica, dado que podría exacerbar la enfermedad hepática preexistente (esto aplica ya sea para inicio o cambio a terapia génica).
- La pérdida de función después de haber alcanzado la estabilización (por ejemplo, perdida de la capacidad de caminar de manera independiente), pueden llevar al médico y al paciente o cuidador a explorar opciones de cambiar el tratamiento.

Criterios de seguimiento (evaluación de resultados) del tratamiento

El objeto del seguimiento es determinar si se están cumpliendo los objetivos terapéuticos establecidos de forma individualizada para cada paciente. El plan de tratamiento debe considerar dos objetivos amplios: la eficacia y la seguridad a largo plazo, los cuales deben fijarse considerando variables como el estado funcional basal (caminan, se sientan, no se sientan), el tipo de AME, la edad, la fase de la enfermedad y la presencia de comorbilidades como la escoliosis (145).

Con relación a los objetivos de eficacia, estos deben ser evaluados en múltiples áreas y están enfocados en los siguientes aspectos:

- Estabilización de la función motora, aunque la meta general es lograr mejoras en una o varias áreas, la estabilización motora puede considerarse un objetivo válido en ciertas fases o en pacientes cuya historia natural esperada es el empeoramiento funcional.
- Mejora de la calidad de vida, debe ser un objetivo en todos los pacientes.
- Mejora o estabilización de función respiratoria; en pacientes con baja expectativa de supervivencia (tipos 1 y 2A), la supervivencia sin soporte ventilatorio es un objetivo terapéutico.
- Mejora o estabilización de la función bulbar (habla y deglución) en los pacientes afectados.

Para la evaluación y seguimiento del tratamiento, es esencial el uso de herramientas de medición que midan tanto las mejoras cuantitativas (función motora, respiratoria, bulbar, o aumento del CMAP) como las cualitativas (calidad de vida, impacto en la vida diaria). Teniendo en cuenta lo anterior, es un requisito necesario que, el personal esté adecuadamente entrenado para la aplicación de estas herramientas. En la práctica pediátrica, se recomienda el uso de escalas como CHOP-INTEND (para menores de 24 meses) o HFMSE y 6MWT (para caminadores mayores de 24 meses). Las consultas para la valoración de la respuesta deben tener un intervalo de referencia de 4 a 12 meses, determinado de forma individualizada (145).

El seguimiento se basa en la evaluación continua del cumplimiento de los objetivos terapéuticos establecidos individualmente para cada paciente, ver resumen en **Tabla 17**.

Tabla 17. Criterios o requisitos de seguimiento de tratamiento

Ítem	Requisitos específicos
Objetivos terapéuticos	<p>Se deben considerar dos grandes objetivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eficacia y seguridad a largo plazo. Los objetivos se fijan de forma individualizada, tomando en cuenta la funcionalidad basal, el tipo de AME, la edad, la fase de la enfermedad y la presencia de comorbilidades (ej. escoliosis).
Áreas de evaluación de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Función Motora: Se debe buscar la mejora, aunque la estabilización motora puede ser un objetivo válido en ciertos pacientes o fases de la enfermedad. • Calidad de Vida: La mejora debe ser un objetivo en todos los pacientes • Función Respiratoria: Mejora o estabilización en todos los pacientes. En tipos 1 y 2A, la supervivencia sin soporte ventilatorio es un objetivo. Función Bulbar: Mejora o estabilización en pacientes afectados.
Herramientas de medición	<ul style="list-style-type: none"> • Es necesaria la adecuada formación del personal que las aplica. • Deben medir mejoras tanto cualitativas (calidad de vida, impacto en la vida diaria) como cuantitativas (función motora, respiratoria, bulbar, aumento del CMAP). • Se debe utilizar al menos una escala de función motora, una herramienta multidimensional, una herramienta para resultados reportados por el paciente (PROs), y herramientas para funciones respiratoria y bulbar. <p><i>Ejemplo Pediátrico:</i> Uso de escalas como CHOP-INTEND (< 24 meses) o HFMSE y 6MWT (caminadores > 24 meses).</p>
Frecuencia del seguimiento	El intervalo entre consultas debe establecerse de forma individualizada, con un rango de referencia de 4 a 12 meses .

Fuente: elaboración propia con información proveniente de Pitarch Castellano et al (2022) (145).

Criterios de suspensión

La continuidad del tratamiento está supeditada al cumplimiento de los objetivos terapéuticos individualizados, y siempre deben tener en cuenta la historia natural esperada de la enfermedad. La suspensión debe considerarse en varias circunstancias tales como (145):

- Si el paciente no muestra mejoría respecto a la historia natural prevista.
- Si el clínico o el grupo interdisciplinario considera que el beneficio del tratamiento es insuficiente.
- Si se presentan reacciones adversas graves al medicamento.
- Si el estado clínico empeora debido a una situación difícil de revertir, como el deterioro respiratorio que requiere soporte ventilatorio permanente y no es causado por un proceso agudo.

Las decisiones de suspensión deben ser individualizadas y tomadas por equipos interdisciplinarios, y con consenso del paciente o sus tutores. Si un tratamiento es suspendido, se debe evaluar la indicación de otro de los fármacos modificadores aprobados que esté disponible (145).

En el caso de pacientes pediátricos, la suspensión se debe considerar ante un empeoramiento sostenido y constante en las puntuaciones de la escala motora elegida para el seguimiento y/o la pérdida de un hito motor previamente adquirido. La reevaluación de la suspensión debe hacerse cada 12 meses para los pacientes con AME Tipo 1B/1C (esto fue valorado por el consenso de expertos (Pitarch Castellano, 2022) como un consenso reducido del 75%) y cada 2 años para los pacientes con AME Tipo 2/3. Mientras que, en los pacientes adultos, la consideración de suspensión debe hacerse cada 2 años (esto fue valorado por el consenso de expertos (Pitarch Castellano, 2022) como un consenso reducido del 71%). Tras este periodo, se debe considerar la suspensión si no se cumplen al menos 2 de los objetivos terapéuticos fijados, incluyendo obligatoriamente uno medido por el evaluador (escalas motoras, estudios respiratorios) y otro reportado por el paciente (calidad de vida, impacto funcional). También, se considerará la suspensión si el paciente presenta un empeoramiento en uno o más objetivos sin lograr mejoras en otras áreas (145).

La continuidad del tratamiento depende de si se cumplen los objetivos terapéuticos individualmente establecidos, teniendo en cuenta la historia natural esperada de la enfermedad, ver resumen en la **Tabla 18**.

Tabla 18.Criterios de suspensión

Población / criterio	Criterios clave de suspensión
Requisitos Generales	<ul style="list-style-type: none"> Ausencia de beneficio: Si el paciente no muestra mejora respecto a la historia natural esperada de la enfermedad, o si el médico considera que el beneficio es insuficiente. Deterioro Irreversible: Empeoramiento del estado clínico debido a una situación difícil de revertir (ej. deterioro respiratorio que requiere soporte ventilatorio permanente no causado por un episodio agudo). Reacciones adversas graves: Presencia de reacciones adversas graves al medicamento.
Pacientes pediátricos	<ul style="list-style-type: none"> Empeoramiento sostenido: Empeoramiento sostenido y constante en las puntuaciones de la escala motora seleccionada y/o la pérdida de un hito motor adquirido. Reevaluación de la suspensión: Se debe considerar la suspensión cada 12 meses para pacientes con AME tipo 1B/1C (consenso reducido: 75%) y cada 2 años para pacientes con AME tipo 2/3.

Población / criterio	Criterios clave de suspensión
Pacientes adultos	<ul style="list-style-type: none"> • Reevaluación de la Suspensión: Se debe considerar la suspensión cada 2 años (consenso reducido: 71%). • Tras este periodo, considerar la suspensión si: <ul style="list-style-type: none"> ○ No se cumplen al menos 2 de los objetivos terapéuticos fijados, debiendo incluir al menos un objetivo medido por el evaluador (escalas motoras, estudios respiratorios) Y uno reportado por el paciente (calidad de vida, impacto funcional). ○ 2) El paciente presenta un empeoramiento en uno o más objetivos sin lograr mejoras en otras áreas.

Fuente: elaboración propia con información proveniente de Pitarch Castellano et al (2022) (145).

Entre los factores relevantes que deben considerarse en el uso de los nuevos tratamientos se incluyen: un estado funcional basal mínimo, la presencia de escoliosis grave y contracturas, la disponibilidad limitada de datos provenientes tanto de ensayos clínicos como de la práctica clínica, las dificultades de acceso en el caso de los tratamientos intratecales e intravenosos, la necesidad de garantizar la adherencia a los estándares de cuidado establecidos para la AME, así como la existencia de circunstancias extraordinarias que puedan influir en la eficacia o en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Criterios para uso de terapia génica con onasemnogene abeparvovec

Las terapias génicas in vivo son productos innovadores, complejos y de alta especialización, orientados al tratamiento de enfermedades crónicas y potencialmente fatales. Su finalidad es modificar o introducir genes en el organismo del paciente para lograr un efecto terapéutico duradero, preventivo o curativo. Dado su rápido desarrollo y los riesgos asociados para pacientes, personal de salud y medio ambiente, se deberá garantizar que el médico tratante y el equipo de atención conozcan el perfil específico del producto, así como las medidas adicionales de seguridad definidas en la información del producto o su equivalente (175).

Teniendo en cuenta lo anterior, en el siguiente apartado se describen por separado los criterios para uso de esta terapia.

Criterios de Inicio (indicación) de la terapia génica con onasemnogene abeparvovec

La aplicación de la terapia génica *in vivo*, como el onasemnogene abeparvovec para la AME, requiere el cumplimiento riguroso de normas que se centran en tres pilares esenciales:

1. Infraestructura especializada
2. Protocolos rigurosos de bioseguridad y manejo del producto
3. Evaluación y seguimiento estricto del paciente

Estos requisitos combinan la experiencia clínica en AME con directrices de manejo de Organismos Genéticamente Modificados (OGMs) a nivel hospitalario (175-178).

El onasemnogene abeparvovec es administrada mediante una única infusión intravenosa de 60 minutos (176). La máxima eficacia se observa cuando el tratamiento se administra en la fase presintomática, lo que impulsa la necesidad de programas de tamizaje neonatal. El tratamiento no debe retrasarse; idealmente, el tiempo entre el diagnóstico y el inicio de la terapia modificadora de la enfermedad no debe ser superior a 14 días. Si se prevé un retraso en la terapia génica más allá de 2 semanas, se debe considerar iniciar otra terapia modificadora de la enfermedad para preservar las motoneuronas (177).

Los requisitos fundamentales de indicación incluyen la confirmación de la AME 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* (176, 177). La aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y Health Canada contempla pacientes con AME 5q que tienen una mutación bialélica en el gen *SMN1* y hasta 3 copias del gen *SMN2* (175). Además, la EMA aprobó el uso para pacientes con un diagnóstico clínico de AME tipo 1. En el contexto de la financiación española, la indicación para lactantes presintomáticos se ha limitado a aquellos con 2 copias del gen *SMN2*. Para la prescripción, es obligatorio solicitar la prueba de anticuerpos anti AAV9; el tratamiento solo podrá prescribirse si el resultado es negativo ($\leq 1:50$) (176).

Existen limitaciones basadas en el peso y la severidad de la enfermedad. Los ensayos clínicos que respaldan la seguridad y eficacia del onasemnogene abeparvovec intravenoso incluyeron principalmente lactantes menores de 6 meses y con un peso inferior a 8,4 kg. La dosis del medicamento es directamente proporcional al peso, por lo que el riesgo de la terapia génica aumenta con el peso. Los pacientes que pesen más de 13,5 kg solo deben ser tratados en circunstancias específicas, recomendándose que esto se realice bajo un

protocolo más riguroso o en un entorno de ensayo clínico (177). En pacientes sintomáticos, la duración prolongada de los síntomas, el bajo nivel de funcionalidad actual y la dependencia de soporte ventilatorio o nutricional representan etapas avanzadas donde la respuesta esperada al tratamiento es menor. Los pacientes con evolución ya severa o tratados tardíamente deben ser informados del alto riesgo de vivir con una discapacidad muy severa (177).

Requisitos del centro y personal para la administración de la TG con onasemnogene abeparvovec

1. Requisitos de los centros y del personal

- **Experiencia y especialización del centro:** La administración y el seguimiento deben ser realizados por centros especializados y con experiencia en la evaluación y tratamiento de la enfermedad de acuerdo con los estándares internacionales. Es esencial identificar los centros de tratamiento expertos, ya que la falta de acreditación de centros neuromusculares podría obstaculizar el acceso equitativo al tratamiento en algunas regiones (176, 177).
- **Equipo interdisciplinario central:** Los centros infusores deben contar con un equipo interdisciplinario completo que incluya neurólogos pediátricos, nefrólogos, cardiólogos, hepatólogos, hematólogos, enfermería pediátrica, farmacéuticos expertos en terapias avanzadas, rehabilitadores infantiles, y la disponibilidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) (176).
- **Formación y competencia:** Es mandatorio que todo el personal involucrado en el manejo y la administración reciba formación actualizada y documentada sobre el producto terapéutico y los requisitos de bioseguridad para Organismos Genéticamente Modificados (OGMs), con el fin de demostrar competencia (176).
- **Desarrollo de procedimientos institucionales:** Es esencial desarrollar procedimientos operativos estándar institucionales que cubran todo el flujo de trabajo (incluyendo recepción, almacenamiento, transporte, reconstitución, administración, eliminación de residuos y exposición

accidental), y estos deben usarse en conjunto con las regulaciones locales (178).

- **Bioseguridad y gobernanza:** Se recomienda la creación de un comité de bioseguridad y la inclusión de toda la terapia génica en la lista institucional de medicamentos peligrosos para garantizar la protección adecuada del personal (178).

2. Normas de manejo del producto

- **Contención y reconstitución:** La reconstitución y dispensación deben realizarse utilizando técnica aséptica y en un dispositivo de aire limpio que cumpla con la norma EN12469:2000, como una cabina de seguridad biológica (mínimo Clase 2, Tipo B) o un aislador de grado farmacéutico, idealmente con extracción al ambiente externo para evitar la recirculación de aire (178).
- **Elementos de protección personal requeridos:** Se debe usar equipo de protección personal (EPP) adecuado, que incluye bata de manga larga desechable, guantes, protección ocular y calzado cerrado, durante la preparación, manejo y administración para proteger tanto al producto de la contaminación microbiana como al personal de la exposición (175, 178).
- **Almacenamiento y transporte seguro:** El producto debe ser almacenado de forma segura en las temperaturas definidas y etiquetado con una señal de riesgo biológico. El transporte dentro del hospital debe realizarse en un sistema de doble contención, a prueba de fugas y etiquetado como riesgo biológico, manteniendo siempre una cadena de custodia rastreable hasta la entrega al personal clínico (175, 178).
- **Kit de derrames y descontaminación:** Un kit para derrames biológicos debe estar disponible en todo momento durante el manejo de la TG. Los procedimientos de descontaminación deben especificar el uso de agentes viricidas validados para el vector y debe establecerse el tiempo de contacto adecuado (175, 178).

3. Protocolos clínicos de aplicación y evaluación previa a la indicación:

Antes de la solicitud de la TG con onasemnogene abeparvovec, se debe realizar la confirmación diagnóstica (AME 5q) y la determinación del número de copias de *SMN2* en un laboratorio experto. Además, se requiere la solicitud de anticuerpos anti AAV9 para la prescripción de la TG, siendo un resultado negativo (< 1:50) un requisito (176, 177).

- **Pruebas de laboratorio basales:** Es necesaria una analítica completa que incluya enzimas hepáticas: aspartato aminotransferasa (AST) o glutamato oxalacetato transaminasa (GOT), y alanina aminotransferasa (ALT) o glutamato piruvato transaminasa (GPT, pruebas de función renal, CPK, Troponina I/T, pruebas de coagulación y serologías virales para Virus de Epstein-Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV), Virus de la Hepatitis B (VHB), virus de la Hepatitis C (VHC), virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), y Zika, para descartar infección activa y establecer la condición basal del paciente (144, 176).
- **Factores predictivos de respuesta:** En pacientes sintomáticos, la edad de inicio, la duración de la enfermedad y el nivel actual de función motora son los factores más importantes que predicen la respuesta al tratamiento, siendo menor la respuesta esperada en etapas avanzadas (mayor dependencia de soporte ventilatorio y nutricional) (177).
- **No demora del tratamiento:** La iniciación temprana del tratamiento, idealmente en la etapa presintomática, se asocia con mejores resultados. Cualquier retraso en el tratamiento debe evitarse, siendo el plazo ideal entre el diagnóstico y la iniciación del tratamiento de no más de 14 días (177).
- **Administración y supervisión:** La administración debe llevarse a cabo preferentemente dentro del horario laboral normal y se requiere que dos miembros del personal cualificado verifiquen el producto; la presencia de un médico durante los primeros 15 minutos de la infusión es recomendada, con al menos una enfermera cualificada monitoreando al paciente durante toda la administración (175).

4. Régimen inmunomodulador y seguimiento post-infusión

- **Terapia con corticosteroide:** Se debe iniciar la Prednisolona oral (1 mg/kg/día) 24 horas antes de la infusión y mantener la dosis durante un mínimo de 30 días como régimen inmunomodulador (176).
- **Desescalada y manejo de hepatotoxicidad:** La reducción gradual de la dosis se inicia después del día 30 post infusión, siempre que los valores de transaminasas (AST/ALT) no excedan el doble del límite superior de la normalidad. En caso de elevaciones significativas (ej. 400 U/L o más), la dosis de corticosteroide debe aumentarse temporalmente (ej. a 2 mg/kg/día) hasta que los niveles se reduzcan a la mitad (176).
- **Riesgo por peso corporal:** Dado que la dosis de la terapia génica con onasemnogén abeparvovec se relaciona directamente con el peso, para pacientes con peso corporal superior a 13,5 kg, el tratamiento intravenoso debe realizarse solo bajo un protocolo muy riguroso de monitoreo continuo de seguridad y eficacia. Los entornos deben ser similares a los de un de un ensayo clínico, donde la documentación y recolección de datos sea estricta y completa (177).
- **Monitoreo intensivo:** El seguimiento clínico y de laboratorio es intenso, requiriendo pruebas de función hepática y renal semanales durante el primer mes. Los signos vitales como tensión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, temperatura y saturación de hemoglobina) se controlan cada 30 minutos durante las primeras 4 horas post-infusión (176).
- **Control de eliminación viral:** El vector viral puede encontrarse en los fluidos corporales (vómito, saliva, orina, heces) hasta 30 días después del tratamiento. El personal sanitario debe usar guantes y seguir estrictamente la higiene de manos al manipular fluidos biológicos del paciente. Los pañales y materiales biológicos contaminados deben desecharse en doble bolsa anudada y depositarse en contenedores de riesgo biológico (175).
- **Educación para cuidadores:** Es crucial instruir a los pacientes/cuidadores sobre las precauciones domiciliarias, ya que la exposición al vector viral eliminado por el paciente podría resultar en la adquisición de inmunidad en contactos cercanos (incluyendo familiares

con la misma condición) que aún no han recibido la terapia génica, volviéndolos potencialmente inelegibles para el tratamiento futuro (175, 178).

Criterios de Seguimiento

El seguimiento debe determinar la eficacia y seguridad a largo plazo (145). Los centros deben tener recursos para realizar un monitoreo a largo plazo con medidas estandarizadas y validadas. En el contexto de los protocolos de manejo práctico, la fase de seguimiento se extiende durante 5 año (176). Durante el primer año, el seguimiento clínico y analítico es más frecuente: mensual (3 a 6 meses), trimensual (6 a 12 meses), y posteriormente cada 4 o 6 meses según el estado del paciente. Las pruebas de seguimiento deben incluir un examen físico, mediciones de signos vitales, peso, monitoreo de efectos adversos y tiras de orina, además de esquemas de pruebas analíticas completas (hemograma, función hepática, función renal y troponina I). Es necesario documentar los efectos del tratamiento utilizando escalas de resultados motoras validadas, como la CHOP-INTEND (145, 176).

Criterios de suspensión (terapia con corticosteroides-régimen inmunomodulador)

La terapia génica requiere que el paciente inicie un régimen inmunomodulador (generalmente prednisolona oral a 1 mg/kg/día) 24 horas antes de la infusión, manteniendo la dosis mínima durante 30 días. La continuidad o suspensión del régimen inmunomodulador y su retirada progresiva dependen de la evolución de las enzimas hepáticas (AST/ALT). La desescalada se inicia después del día 30 posterior a la infusión de la TG, siempre que los valores de AST/ALT no superen el doble del límite superior de la normalidad. Si los valores de AST/ALT aumentan de manera significativa (por ejemplo, a 400 U/L o más), la dosis de corticoide debe ser incrementada o cambiada a metilprednisolona intravenosa si alcanzan 1000 U/L o más.

Actualmente, no existe evidencia publicada que demuestre que la combinación de dos terapias modificadoras de la enfermedad (por ejemplo, terapia génica y nusinersen) sea superior a un solo tratamiento (144).

Teniendo que la TG con onasemnogene abeparvovec fue la última terapia en ingresar y ser autorizada en Colombia para el tratamiento de pacientes con AME-5q, el equipo técnico realizó una revisión de los ensayos clínicos que evaluaron la efectividad y seguridad de esta terapia. El resumen de estos estudios puede ser consultada en el **Anexo 10**.

Tratamiento no farmacológico

Respiratorio

En pacientes sintomáticos cuya identificación ha sido producto de procesos de tamizaje neonatal (60, 179), debe seguirse una atención clínica orientada al Control de complicaciones pulmonares, apoyo nutricional y gastrointestinal, cuidado ortopédico e intervenciones de rehabilitación según necesidad (60, 147). Dada la variabilidad de los fenotipos respiratorios, se requiere atención respiratoria especializada con cuidados diarios para optimizar la limpieza de las vías aéreas y para evaluar y tratar la disfunción bulbar, la aspiración y las infecciones del tracto respiratorio inferior (62, 180, 181). Es fundamental considerar que, aun cuando se realicen cambios en la forma de administrar la terapia, la atención de un equipo interdisciplinario debe mantenerse orientada a favorecer la funcionalidad del paciente y a optimizar su calidad de vida.

Principios generales del abordaje respiratorio (para cualquier tipo de AME) (4)

La afectación respiratoria constituye la causa más importante de enfermedad y mortalidad en la AME. El manejo terapéutico en este ámbito se centra en prevenir y tratar las complicaciones derivadas de la debilidad de la musculatura respiratoria, con el objetivo de optimizar la calidad de vida y expectativa de vida de los pacientes (4).

En la AME, la función de la musculatura respiratoria se encuentra comprometida, manifestándose en una debilidad significativa de los músculos inspiratorios y espiratorios. Los músculos intercostales suelen estar gravemente afectados, mientras que el diafragma tiende a conservarse de manera relativa. Esta desproporción funcional favorece la instauración de un patrón respiratorio

paradojal y constituye un factor determinante en la evolución hacia una insuficiencia respiratoria progresiva (4).

Es importante la intervención de los siguientes problemas clave en el manejo de la enfermedad: tos inefectiva que no permite eliminar adecuadamente las secreciones y afecta uno de los mecanismos de defensa del sistema respiratorio, trastornos respiratorios durante el sueño, alteraciones del desarrollo toraco-pulmonar e infecciones recurrentes. También, se ha documentado como la cifoescoliosis contribuye al desarrollo de la enfermedad restrictiva del tórax (4).

La evolución hacia la insuficiencia respiratoria varía según el fenotipo clínico de la AME: resulta inevitable en los pacientes con tipo 1, se presenta con alta frecuencia en aquellos con tipo 2, mientras que en la forma tipo 3 es poco común (4).

Evaluación neumológica periódica (4)

Resulta de gran importancia llevar de manera periódica este tipo de valoración, dado que posibilita identificar la existencia de compromiso respiratorio, determinar su gravedad y monitorear su evolución temporal. Su propósito principal es anticipar complicaciones y orientar la solicitud de estudios diagnósticos y/o la instauración de intervenciones terapéuticas de acuerdo con los hallazgos clínicos (4).

Anamnesis, para investigar:

- Presencia de comorbilidades que puedan incrementar la carga de morbilidad.
- Síntomas respiratorios persistentes o recurrentes, tales como broncorrea crónica, neumonías de repetición, atelectasias recurrentes u obstrucción bronquial.
- Manifestaciones vinculadas a la deglución y alimentación, incluyendo disfagia a líquidos o sólidos, ingesta prolongada, preferencia por determinadas texturas, tos o episodios de atragantamiento.
- Sintomatología sugestiva de trastornos respiratorios del sueño (TRS): alteración en la duración del sueño, fragmentación, ronquido, apneas, sudoración nocturna excesiva, cefaleas matinales, dificultad para el despertar, pérdida de apetito, bajo rendimiento escolar, alteraciones del estado de ánimo o somnolencia diurna.
- Dificultad para la adecuada eliminación de secreciones respiratorias durante las intercurrencias clínicas.

Examen físico, para evaluar:

- Estado general y nutricional.
- Sosténcefálico, características del tórax, asimetrías, presencia de escoliosis y su severidad.
- Patrón ventilatorio, presencia de respiración paradojal.
- Auscultación, signos vitales.
- Efectividad de la tos

Exámenes complementarios

- **Radiografía de tórax (Rx):** La radiografía simple en proyección frontal identifica complicaciones, es además un punto de referencia para comparaciones longitudinales. En casos de escoliosis severa, la interpretación puede resultar compleja, por lo que la confrontación con estudios previos ayuda a detectar cambios parenquimatosos agudos. De manera habitual, las Rx muestran un tórax en campana, de morfología triangular, con vértice estrecho y costillas orientadas hacia abajo.
- **Pruebas de Función Pulmonar (PFP):** Medición de presiones inspiratoria y espiratoria máximas, el sniff nasal y la espirometría. Lo anterior permite evaluar el desempeño de la musculatura respiratoria y caracterizar la enfermedad restrictiva, su gravedad y evolución temporal. Se recomiendan controles periódicos en AME tipos 2 y 3, de acuerdo con el grado de compromiso funcional. Para el análisis del intercambio gaseoso se emplea la oximetría de pulso como método global en consulta. De manera complementaria, la gasometría arterial, la medición de CO₂ transcutánea o de fin de espiración son útiles para detectar hipercapnia, dependiendo de la disponibilidad de recursos. El incremento del bicarbonato sérico y del exceso de base son indicadores indirectos de retención crónica de CO₂.
- **Estudios del sueño:** Herramientas como la oximetría, la oxicapnografía y la polisomnografía permiten identificar hipoxemia, hipercapnia, apneas, hipopneas y respiración paradojal nocturna. Se solicitan de manera anual como seguimiento rutinario o según sintomatología. Dado que los síntomas suelen instaurarse de forma insidiosa y pueden confundirse con el curso natural de la enfermedad, es necesaria una elevada sospecha clínica. Ante sospecha de hipoventilación alveolar nocturna, la oxicapnografía de sueño es el estudio de elección; en su ausencia, la oximetría es una alternativa

inicial. En casos de compromiso respiratorio más severo, con afectación tanto diurna como nocturna, la presencia de hipercapnia en una gasometría arterial confirma el diagnóstico.

- Es bien sabido que la atrofia muscular espinal afecta el sistema respiratorio, y dicho impacto depende en gran medida del tipo de AME o, más específicamente, de la severidad de la pérdida de la función muscular. Por tanto, de acuerdo con la forma de la enfermedad, se deberán seguir recomendaciones orientadas a una correcta evaluación, intervención y manejo respiratorio (147).

Tabla 19. Recomendaciones para la evaluación, intervención y manejo

Grupo	Evaluación	Intervención	Consideraciones de cuidado
No sedentes	<ul style="list-style-type: none"> - Examen físico. - Evaluación de hipoventilación (CO₂ al final de la espiración). - Estudio del sueño o neumograma en todos los pacientes sintomáticos o para determinar si requieren iniciar VNI - Evaluación clínica de reflujo gastroesofágico 	<ul style="list-style-type: none"> - Soporte de limpieza de vía aérea. - Aspiración oral - Fisioterapia/terapia respiratoria: Fisioterapia torácica manual Insuflador/exuflador de tos. - Soporte ventilatorio con VNI binivel en pacientes sintomáticos 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluaciones cada 3 meses inicialmente y luego cada 6 meses. - El soporte para limpieza de vía aérea es fundamental en todos los no sedentes con tos ineficaz. - La ventilación debe iniciarse en todos los sintomáticos. Algunos expertos recomiendan su inicio antes de documentar insuficiencia respiratoria para paliar la disnea. Esto debe evaluarse de forma individual. - La VNI debe iniciarse durante la observación clínica del paciente para un intercambio gaseoso adecuado o durante un estudio del sueño. Las interfaces de VNI deben ser instaladas por fisioterapeutas cualificados, seleccionando dos interfaces con diferentes puntos de contacto con la piel.
Sedentes	<ul style="list-style-type: none"> - Examen físico. - Espirometría (cuando sea posible, según edad y cooperación). - Estudio del sueño o neumograma si 	<ul style="list-style-type: none"> - Broncodilatadores nebulizados en pacientes con asma o respuesta broncodilatadora positiva. - Vacunas habituales, palivizumab hasta los 24 meses, vacunación contra la influenza anualmente 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluaciones cada 6 meses. - La limpieza de vía aérea es esencial en todos los pacientes con tos ineficaz. - La ventilación debe iniciarse en todos los sintomáticos.

Grupo	Evaluación	Intervención	Consideraciones de cuidado
	<p>hay sospecha de hipoventilación nocturna.</p> <p>Evaluación de reflujo gastroesofágico</p>	<p>después de los 6 meses de edad.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apoyar la limpieza de las vías respiratorias. - Se debe implementar fisioterapia/terapia respiratoria de inmediato: <ul style="list-style-type: none"> -Fisioterapia torácica manual -Insuflador/exsuflador para la tos. - Soporte ventilatorio con VNI binivel en pacientes sintomáticos 	<ul style="list-style-type: none"> - Algunos expertos recomiendan su uso durante enfermedades respiratorias agudas para facilitar el alta. - La VNI debe iniciarse durante un estudio del sueño o durante la observación clínica del paciente para asegurar un intercambio gaseoso adecuado - Las interfaces de VNI deben ser instaladas por fisioterapeutas cualificados que seleccionen dos interfaces para alternar los puntos de contacto con la piel. - Los mucolíticos no deben utilizarse a largo plazo.
Ambulantes	Examen clínico con revisión de la efectividad de la tos y búsqueda de signos de hipoventilación nocturna	<ul style="list-style-type: none"> - Broncodilatadores nebulizados en pacientes con sospecha de asma. - Vacunas habituales, vacunación anual contra la influenza y el neumococo. - Cuidados paliativos cuando sea necesario vacunas habituales, vacunación anual contra la influenza y el neumococo 	<ul style="list-style-type: none"> - La presencia de tos débil, infecciones respiratorias recurrentes o sospecha de hipoventilación nocturna requiere derivación a neumología. - La limpieza de vía aérea es esencial en pacientes con tos ineficaz. - La ventilación debe iniciarse en todos los sintomáticos. Puede considerarse durante enfermedades respiratorias agudas para facilitar el alta. - La VNI debe iniciarse en estudio de sueño o mediante evaluación clínica del intercambio gaseoso.

Tomado y traducido de: Finkel et al. 2018. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscular Disorders 28 (2018) 197–207

Manejo Crónico de las Complicaciones Respiratorias (4)

- **Manejo de Secreciones:** Para lograr una adecuada expulsión de secreciones se requiere una tos eficaz. Esto se optimiza aumentando los volúmenes pulmonares por encima de la capacidad vital inspiratoria y asistiendo la fase espiratoria mediante compresiones abdomino-torácicas. Para tal fin pueden emplearse distintos métodos y dispositivos: respiración glosofaríngea, hiperinsuflaciones con bolsa de reanimación, respiración con presión positiva

intermitente y equipos de asistencia de la tos que combinan presión positiva y negativa.

- Acá y en general para el manejo de pacientes con AME, es crucial el papel de la terapia respiratoria, en ella se deben utilizar métodos de asistencia de la tos para facilitar la eliminación de secreciones, buscando mejorar el pico de flujo espiratorio. Estas se clasifican según la fase de la tos que apoyen y deben aplicarse diariamente como medida preventiva, intensificándose durante las intercurrencias respiratorias. Las maniobras de movilización de secreciones (como vibración, drenaje postural u oscilaciones) siempre deben combinarse con técnicas de tos asistida y de incremento de volumen.
- **Tratamiento de trastornos respiratorios del sueño (TRS):** La ventilación no invasiva (VNI) es el tratamiento de elección para la hipoventilación nocturna. También se indica cuando hay atelectasias o infecciones respiratorias recurrentes que persisten a pesar de optimizar otras medidas (p. ej., Terapia respiratoria y técnicas eficaces de aclaramiento de secreciones).

Indicaciones de ventilación no invasiva (VNI):

- Persisten atelectasias e infecciones respiratorias pese a optimizar el manejo (fisioterapia respiratoria/AKR y eliminación eficaz de secreciones).
- Hipoventilación nocturna confirmada: pCO_2 nocturna > 50 mm Hg durante más del 25% de tiempo total de sueño en un paciente con síntomas de hipoventilación.
- Hipercapnia diurna.
- En el periodo perquirúrgico de cirugía de columna, valorar iniciar VNI antes de la operación para entrenar al paciente, favorecer la extubación temprana, reducir la morbilidad posoperatoria y prevenir complicaciones.

En AME tipo 1 se prioriza iniciar precozmente las técnicas de hiperinsuflación pulmonar y la asistencia de la tos; la VNI también suele indicarse de manera temprana. Es esencial compartir la información y decidir junto con la familia, y definir un plan anticipado de manejo desde el momento en que se confirma el diagnóstico.

En AME tipo 2, la VNI se indica cuando el paciente está sintomático o presenta TRS, especialmente hipoventilación alveolar nocturna. En AME tipo 3, la VNI rara

vez se requiere; sin embargo, conviene considerarla antes y después de una cirugía.

- **Planificación anticipada:** La opción de ventilación invasiva (VI) mediante traqueostomía debe analizarse y acordarse con cada familia, considerando el estado clínico, el pronóstico y la calidad de vida del paciente. Es imprescindible explicar las consecuencias a largo plazo de la VI y sus costos emocionales, sociales y económicos. Por ello se hace necesario dialogar con el paciente y su familia sobre las alternativas de manejo frente a la insuficiencia respiratoria (IR). Esta conversación debe cubrir el uso de VNI tanto en IR aguda (IRA) como en IR crónica (IRC), y la posible indicación de ventilación invasiva (VI) cuando una IRA no revierte con VNI. En AME tipo I, esta deliberación es especialmente relevante, incorporando expectativas realistas y la evolución clínica previsible. Cuando la familia opte por cuidados paliativos, el médico debe anticipar y comunicar las distintas etapas que probablemente atravesará el paciente.
- **Tratamiento de intercurrencias respiratorias:**

Para evitar la presencia de insuficiencia aguda, la cual se asocia con infecciones respiratorias, aspiración y tos inefectiva, se hace necesario *instaurar una antibioticoterapia temprana* y acciones para prevención de infecciones respiratorias recurrentes, para ello, es importante garantizar la vacunación contra influenza y neumococo; administrar palivizumab durante la temporada de VSR en niños con AME tipo I menores de 2 años; y abordar oportunamente los trastornos de deglución.

Además de lo anterior y con el objetivo de favorecer la adecuada eliminación de secreciones, restablecer un intercambio gaseoso normal y prevenir complicaciones como las atelectasias, están recomendadas las siguientes *intervenciones para manejo de las intercurrencias:*

- La asistencia de terapia respiratoria intensiva, con movilización y eliminación de secreciones de vía aérea, a través de las formas mencionadas previamente (prioritaria en intercurrencias).
- Una correcta hidratación es necesaria, evitando además ayunos prolongados.

- Si pese a una terapia respiratoria intensiva, no hay mejoría y la oximetría de pulso es < 94%, se sugiere:
 - **Ventilación no invasiva (VNI) binivelada:** Ayuda a disminuir el trabajo respiratorio y mejora el intercambio gaseoso. Usada junto con terapia respiratoria reduce la probabilidad de intubación. En quienes ya están con VNI, ajustar los parámetros según la respuesta.
 - **Oxigenoterapia (uso selectivo):** Aunque no es la primera alternativa, si existe hipoxemia con infección respiratoria aguda, pese a la terapia respiratoria y a las técnicas de higiene bronquial, puede considerarse oxígeno a bajo flujo, con vigilancia estricta del CO₂.
 - Si falla la VNI, considerar ventilación invasiva tras decisión compartida con familia y equipo tratante, contemplando además la planeación anticipada citada en apartes previos y los manejos paliativos necesarios.

Cardiología

Resulta de gran trascendencia la realización de un examen cardiológico pediátrico que incluya electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma en los pacientes diagnosticados con AME, lo anterior se hace necesario, dada la cantidad considerable de casos reportados en la evidencia con afectación cardíaca (140, 182).

Anteriormente no se había incorporado realización de controles periódicos de función cardíaca a la atención estándar de la AME, dado que la fisiopatología cardíaca se consideraba poco relevante en AME-5q (146, 147, 183), sin embargo, hoy se dispone de tres terapias: nusinersen, onasemnógeno abeparvovec y risdiplam. En ensayos y en la fase poscomercialización, la administración de onasemnógeno abeparvovec se asoció con elevación de enzimas cardíacas, lo que sugiere una posible toxicidad miocárdica del vector AAV; por ello se recomienda medir troponina I cardíaca (cTnI) como parámetro de vigilancia (184). De forma práctica, puede plantearse ecocardiograma y ECG al inicio, repetir a los 6 meses y posteriormente cada 2 años hasta los 5 años de tratamiento (140).

Una posible explicación de la afectación cardíaca en la AME es que las bajas concentraciones de proteína SMN perjudiquen el desarrollo embrionario de los órganos, etapa en la que el procesamiento de ARN es especialmente intenso. En

cardiomiositos humanos y murinos se ha observado una alteración de la dinámica intracelular del calcio junto con una disminución de la expresión de la bomba SERCA2 (por sus siglas en inglés, Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase) , cambios que resultaron reversibles tras restaurar *SMN* (185). La SERCA2 retorna el Ca²⁺ del citoplasma al retículo sarcoplásmico durante la meseta del potencial de acción, facilitando la relajación del miocardio ventricular tras la contracción. Estos hallazgos respaldan que la deficiencia de SMN afecta a procesos básicos del desarrollo y la función cardíaca. Además, en modelos animales, la reducción de las ramificaciones neuronales cardíacas por falta de SMN podría alterar el control neuronal de la función del corazón (186).

Ortopedia

Dentro de esta especialidad reviste gran relevancia el manejo de la escoliosis en pacientes con AME-5q de acuerdo con lo reportado en fuentes de literatura. En ese sentido, está indicado un seguimiento clínico semestral y, de ser preciso, evaluación radiológica adicional antes de una cirugía vertebral definitiva (140). También se ha informado sobre la presencia de curvaturas escolioticas leves en pacientes con AME-5q, por tanto, en estos casos se debe considerar un posible tratamiento ortopédico y ser examinados en un centro especializado en escoliosis de origen neuromuscular (140).

En algunos estudios, se considera que la importancia de intervenir la escoliosis está dada por una eventual implicación sobre la función pulmonar, esto último un determinante clave y a la vez limitante del pronóstico en la AME-5q; ésta se ve condicionada sobre todo por la debilidad de la musculatura respiratoria, el retardo en el crecimiento del volumen torácico y la disminución de la distensibilidad de la pared torácica y los pulmones (187-189). Numerosos autores sostienen que la escoliosis genera mecánica respiratoria desfavorable y un patrón ventilatorio restrictivo (190-192). Sin embargo, en los últimos 20 años la literatura no ha demostrado una mejoría tras la cirugía correctora de la escoliosis en pacientes con AME. Si la escoliosis progresiona pese al tratamiento conservador, debe ofrecerse una información completa sobre los implantes vertebrales y plantear su uso en vista de sus múltiples beneficios (140).

Lo anterior ha sido indicado en vista de reportes que señalan que los implantes vertebrales pueden lograr al momento de su colocación, una corrección coronal

sustancial del ángulo escoliótico, entre 33–59% respecto al valor basal (193-196). Además, pueden mantener un crecimiento espinal adecuado durante 4–6 años (196, 197) y facilitan que, en la espondilodesis definitiva, se obtenga mejoría adicional de la deformidad y de la inclinación pélvica (198). La “ley de los rendimientos decrecientes” descrita por Sankar et al. (2011) (199) no parece aplicarse a todos los métodos de implantación y, al menos en niños con AME, no a la llamada “construcción tipo torre Eiffel” (200). Por último, los montajes que integran la pelvis podrían aportar ventajas para reconstruir el perfil coronario y sagital (201).

Otro procedimiento a considerar es la espondilodesis de denotación de largo recorrido, al cual deberán someterse los pacientes con AME y escoliosis cuando estén completando el crecimiento de su columna vertebral (140). En la fase final del crecimiento, la fijación dorsal con tornillos pediculares es la estrategia quirúrgica que logra correcciones más eficaces de la escoliosis y con menor deterioro motor posterior (146, 202-206).

Los siguientes han sido resultados documentados en algunas publicaciones luego de la realización del procedimiento:

- Ligera ganancia en la función de las extremidades superiores (202, 207, 208).
- La capacidad de caminar suele conservarse o declinar levemente (207).
- La talla y la sedestación mejoran de forma significativa (202, 207, 209).
- Se reducen las infecciones pulmonares (207).
- Aumentan la resistencia y la tolerancia al ejercicio (209).
- La calidad de vida referida mejora claramente (207, 209).

En cuanto a la edad acorde para la realización del procedimiento, ello ha sido motivo de debate durante décadas. Tradicionalmente se recomendaba operar cuando la columna estuviera casi madura, alrededor de los 11–12 años o al constatar signos radiológicos de madurez (p. ej., estadios I–IV). Dado que al inicio de la pubertad suelen aumentar la rigidez y el ángulo de la curva, algunos cirujanos prefieren adelantar la intervención a los 8–10 años (140).

Otra afección que puede ser objeto de intervención es la oblicuidad pélvica, para esta una fusión espinal definitiva debería corregirla idealmente hasta cifras de un solo dígito. La evidencia disponible sobre el papel de la instrumentación

iliosacra es insuficiente para formular una recomendación general (140). Con el objetivo de optimizar la corrección de la oblicuidad pélvica, desde hace décadas se propone extender la instrumentación hasta el sacro o el ilion cuando la inclinación pélvica supera 15° o, de forma general, en la escoliosis neuromiopática. Esta estrategia ofrece ventajas y desventajas frente a una fusión detenida en L5, por lo que existen recomendaciones en ambos sentidos a favor (203, 206, 209, 210) y en contra (211-214).

Respecto a la ocurrencia de contracturas y fracturas, su tratamiento debe orientarse a las capacidades motoras y a las necesidades del paciente. El propósito deberá ser la rápida recuperación de la movilidad inicial (140). En la AME, las fracturas aparecen en los niños ambulantes sobre todo por caídas, y en quienes tienen o no sedestación con frecuencia por traumatismos leves, consecuencia de la baja calidad ósea. En las extremidades inferiores el fémur es el hueso más afectado (215), con riesgo de comprometer la marcha y la bipedestación.

El manejo suele ser conservador (p. ej., inmovilización con yeso), no obstante, debe adaptarse al grado funcional. Por ejemplo, en pacientes con sedestación, el yeso debe permitir sentarse en silla de ruedas y moverse (p. ej., yeso con ≥80° de flexión); y, en decúbito, considerar un segundo yeso con la máxima extensión posible para evitar progresión de contracturas en flexión. En quienes no pueden sentarse, la meta es lograr una posición indolora. En ambulantes, se debe recuperar precozmente la marcha y la bipedestación, ya sea con medidas conservadoras o cirugía; la inmovilización prolongada amenaza la función motora y puede conducir a dependencia permanente de silla de ruedas (140).

Si se opta por tratamiento quirúrgico, hay que considerar la calidad ósea (216), dado el riesgo de fallos de fijación del material de osteosíntesis. En casos seleccionados, una férula externa (yeso/órtesis) puede facilitar la removilización (140).

Terapia física y otras terapias de rehabilitación

Debe indicarse fisioterapia, terapia respiratoria, terapia ocupacional y terapia de lenguaje ajustadas al diagnóstico, conforme al catálogo de medicamentos, sin restricción de edad (140). Aunque la evidencia de eficacia para esa indicación aún es insuficiente, y los datos proceden de estudios con encuestas o pequeñas

cohortes, la fisioterapia constituye un pilar en el abordaje de las limitaciones motoras en la AME-5q (217).

Los pacientes suelen presentar alteraciones de succión, masticación y deglución. La evaluación debería abarcar: 1) estado de la ingesta oral, 2) morfología orofacial y fuerza motora, 3) fisiología de la deglución, 4) voz y lenguaje, y 5) fatiga (218). La terapia de lenguaje puede mejorar o preservar la movilidad lingual, y las recomendaciones dietéticas adaptadas pueden facilitar la deglución.

Nota: Ampliación acerca de los objetivos de la fisioterapia están descritos en la respuesta a la pregunta 4 y la síntesis de evidencia allí registrada.

Ayudas técnicas

Las ayudas técnicas son dispositivos necesarios en situaciones particulares para asegurar la efectividad de un tratamiento médico, evitar la aparición de una discapacidad o compensar sus efectos mediante funciones de sustitución, apoyo o alivio.

La provisión de ayudas técnicas personalizadas debe favorecer al máximo la participación del paciente y minimizar los riesgos asociados, considerando la evolución de la enfermedad y manteniendo una coordinación estrecha entre todos los actores del cuidado (paciente, familia, profesionales de la salud y proveedores de dispositivos) (139).

Procedimiento para el suministro de ayudas técnicas (139)

El proceso incluye establecer su indicación (idealmente es realizada por un equipo interdisciplinario), la prueba del dispositivo cuando sea necesario, la prescripción médica y la revisión de los objetivos establecidos previamente para su entrega.

Algunos autores plantean dentro de los actores involucrados para este proceso: al paciente, sus padres y, en caso necesario, otros cuidadores, junto con fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, fonoaudiólogos, médicos (ortopedistas, pediatras, neuropediatras, neurólogos), así como educadores, pedagogos y técnicos en rehabilitación y ortopedia.

Identificación de necesidades de ayudas técnicas (139)

- **Objetivos:** Para su formulación, hay quienes plantean que esta debe hacerse conforme a los criterios de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF), valorando tanto el potencial como las limitaciones del dispositivo.
- **Participación:** Se deben recoger las expectativas del paciente y determinar qué apoyos son necesarios para favorecer la mayor independencia posible en la vida diaria, estableciendo tanto el nivel de participación alcanzable como las preferencias personales.
- **Actividades:** Evaluar las acciones que la persona podrá realizar con el uso de la ayuda técnica (por ejemplo, ponerse de pie o mantener las manos libres).
- **Estructura/función:** ¿Qué limitaciones hay? (p. ej., contractura).
- **Factores personales:** Motivación del paciente y la familia, posibilidades de apoyo por parte de la familia, etc.
- **Factores contextuales:** entorno del paciente.

La necesidad de proporcionar ayudas técnicas será contemplada cuando no hay logro de hitos motores o se logran con un retraso significativo (versus el desarrollo normal), a causa debilidad muscular y las limitaciones funcionales que esta conlleva.

Las siguientes son algunas ayudas de uso relevante, no obstante, la no mención acá de otras, no excluye su utilidad y como se mencionó previamente, su escogencia dependerá de los actores involucrados en su elección y los objetivos y criterios para su formulación:

Ayudas para posicionamiento, contracturas y órtesis (139)

Los dispositivos de posicionamiento: se emplean cuando la persona no puede mantener posturas corporales de manera autónoma y son útiles tanto en el manejo terapéutico como en la prevención de contracturas.

La bipedestación asistida: en pacientes que no pueden mantenerse erguidos resulta fundamental para prevenir contracturas y osteoporosis, además de favorecer la ventilación pulmonar al posibilitar una inhalación más profunda.

Las órtesis de pie: se indican en presencia de deformidades que comprometen el pie, el tobillo o la pantorrilla, procurando un diseño liviano y bajo el principio de "lo mínimo necesario". Su prescripción debe basarse en un diagnóstico diferenciado. Idealmente aquellas con diseños ultraligeros y altamente dinámicos.

Las órtesis de mano: se emplean en presencia de contracturas o deformidades de origen muscular, como la desviación cubital. Se recomienda el uso de férulas de silicona para optimizar la función, y férulas de reposo para el manejo terapéutico de contracturas.

Órtesis de posicionamiento para el manejo de contracturas

Los corsés: se indican en casos de escoliosis espinal severa con el objetivo de mejorar la estabilidad del tronco y optimizar la postura en sedente, procurando que su diseño no genere un compromiso adicional de la función respiratoria.

Los vendajes y órtesis blandas pueden utilizarse para propiciar el erguimiento activo del tronco, actuando sobre el sistema sensomotor y proporcionando mayor estabilidad, condición necesaria para optimizar la función de brazos y manos. Es importante tener en cuenta que no constituyen una medida preventiva frente al desarrollo de la escoliosis.

Movilidad autónoma (139)

Ayudas para caminar: Como bastones, andadores, idealmente andadores retráctiles.

Existen diferentes ayudas para ponerse de pie: tablas inclinadas, dispositivos fijos o móviles y aparatos eléctricos que facilitan la postura y permiten levantarse sin ayuda.

Sillas de ruedas infantiles: en el cuidado de los niños se debe respetar su desarrollo normal y ofrecer alternativas cuando una enfermedad o discapacidad les impide hacerlo. Como los niños sin problemas caminan solos desde los 12 meses, es importante dar una silla de ruedas infantil cuando no puedan desplazarse por sí mismos.

La silla de ruedas activa: de peso ligero y con asiento y respaldo personalizados, resulta más funcional cuando cuenta con un bastidor rígido, ya que esta característica mejora su desempeño en la conducción.

Una silla de ruedas eléctrica: brinda movilidad fuera de casa y puede traer funciones como ponerse de pie, subir el asiento de manera eléctrica o reclinarse hasta quedar acostado. También se le puede añadir un control para manejar otros equipos, como un brazo robótico que ayude a mover objetos.

Productos de apoyo para el cuidado (139)

Los pacientes con AME podrían requerir de estas ayudas y otras más para el cuidado personal:

- Camas de cuidados y terapia
- Somieres eléctricos ajustables
- Sillas de ducha, sillas de baño, tumbonas
- Elevadores para bañeras, tablas de deslizamiento, ayudas para la transferencia, subescaleras, rampas móviles.

Cuidados paliativos

Los pacientes con AME tipo 0, 1 y 2 que no han recibido terapia farmacológica o que inician nuevos tratamientos sintomáticos deben considerarse como potencialmente limitantes para la vida. En ellos, es preciso valorar de forma periódica la indicación de cuidados paliativos (generales o especializados), incluida la planificación anticipada de la atención (PAA), y proveerlos cuando corresponda (140).

Se entiende por cuidados paliativos (CP) la atención médica, asistencial, psicosocial y espiritual integral dirigida a personas de cualquier edad afectadas directa o indirectamente por una enfermedad grave (219). La finalidad de estos manejos será mitigar los síntomas y optimizar la calidad de vida de las personas afectadas y de sus familias, integrando las nuevas alternativas terapéuticas y asistenciales (219). En AME, los CP figuran en las recomendaciones terapéuticas como componente esencial (146, 147) y se plantean como estándar internacional con enfoque multiprofesional e interdisciplinario (220, 221). Para asegurar la mejor atención posible, las redes/estructuras de cuidado paliativo deben estar disponibles, ser de fácil acceso y en lo posible cercanas al domicilio.

La atención y acompañamiento a pacientes y familias han de regirse por estos principios (220):

- Calidad clínica: tratamiento racional, adecuado y sintomático, independientemente de que existan terapias causales.
- Calidad estructural: CP en el entorno habitual cuando sea posible; modalidades hospitalarias idóneas, equipo multidisciplinar y gestión de casos.
- Equidad: acceso a CP sin discriminación por condición económica.
- Utilidad/beneficio: prioridad al bienestar y a la voluntad del paciente; evitar o suspender intervenciones gravosas sin beneficio clínico apreciable.
- Comunicación: adecuada a la edad, pertinente y periódica.
- Descarga familiar: apoyo sanitario, psicosocial y, cuando corresponda, económico, hasta el fallecimiento y después.
- Derechos pediátricos: juego y educación para niños y adolescentes.

Los niños y adolescentes con AME tipos 0 a 2, no tratados o con tratamiento sintomático, tienen derecho a cuidados paliativos adaptados a sus necesidades hasta los 18 años, en paralelo al manejo de la enfermedad de base (220, 222).

Gastroenterología – Nutrición (223)

Los trastornos de la motricidad bucofaríngea y gastrointestinal, así como problemas nutricionales son unas de las consecuencias digestivas descritas en la literatura como posiblemente observadas en los pacientes con AME (223).

Las disfunciones bucofaríngeas asociadas a la atrofia muscular espinal se relacionan tanto con la afectación bulbar —por compromiso de los núcleos de los nervios mixtos— como con malformaciones craneofaciales concomitantes (p. ej., micrognatia, paladar ojival), y se describen con mayor frecuencia en las formas de inicio precoz.

En AME tipo 1, los niños tienen alto riesgo de presentar problemas para tragar, lo que puede causar aspiración, inhalación de alimentos y desnutrición por falta de ingesta adecuada. En el tipo 2, entre un 20% y 28% presenta problemas para masticar y entre un 25% y 30% tiene dificultad para tragar con riesgo de atragantarse. Además, cerca del 30% desarrolla limitación progresiva para abrir la boca, relacionada con debilidad de los músculos faciales y retracción de los maseteros, la cual se agrava según la severidad de la enfermedad. Esta

limitación no solo afecta la alimentación, sino también el cuidado bucal y procedimientos médicos como la intubación. En AME tipo 3, estas complicaciones son poco comunes.

Los problemas de motilidad intestinal son comunes e incluyen estreñimiento, reflujo gastroesofágico y gastroparesia, que retrasa el vaciado del estómago. En algunos casos graves puede aparecer pseudoobstrucción intestinal crónica.

En pacientes muy delgados que presentan vómitos persistentes, y cuando se ha descartado el estreñimiento, debe sospecharse un síndrome de pinza mesentérica, causado por la compresión del duodeno entre la arteria mesentérica y la aorta tras una pérdida de peso importante. Cuando los vómitos son repetidos, se deben considerar problemas de motilidad digestiva o un origen metabólico, como la cetoacidosis, la cual es frecuente durante episodios de gastroparesia.

En vista de la alta frecuencia de presentación los trastornos mencionados en las formas de AME de inicio precoz, se plantean las siguientes particularidades para el seguimiento y tratamiento de problemas digestivos en AME tipo 1 precoz y grave (223):

- En el cuidado digestivo y nutricional es fundamental detectar problemas de deglución, tanto preguntando como observando, y asegurarse de que el niño reciba una alimentación suficiente y segura. Debe prestarse especial atención al riesgo de atragantamiento o aspiración de alimentos y saliva. Adaptar la textura de las comidas y espesar los líquidos les facilita la ingesta.
- Si la cantidad de alimento ingerido no es suficiente, puede usarse una sonda nasogástrica como apoyo o sustituto de la alimentación oral. En estos casos, el tipo de leche se ajustará según las necesidades calóricas y la tolerancia digestiva de cada niño, pudiendo mantenerse las fórmulas infantiles de 1.^a y 2.^a etapa con el acompañamiento de un nutricionista. El uso de gastrostomía en cuidados paliativos sigue siendo poco común (por ejemplo, en Francia, es cercano al 3,4%).
- En algunos niños, la afectación del sistema nervioso autónomo puede causar, durante infecciones virales, reposo prolongado en decúbito o situaciones de estrés, una dilatación aguda del estómago. Esto se manifiesta con dolor

abdominal fuerte y vómitos repetidos, que en pocas horas llevan a una deshidratación grave acompañada de acidosis metabólica e hipoglucemia. Esta complicación puede aparecer a cualquier edad y sin importar el estado nutricional, y siempre requiere una rehidratación intravenosa urgente.

Manejo y alivio del dolor (223)

El control del dolor y el bienestar del niño son prioridades fundamentales. En los pacientes con AME tipo 1 de inicio temprano, es frecuente la aparición de signos de malestar relacionados con varios factores: inmovilidad, aspiraciones, congestión y dificultad respiratoria progresiva. Estos síntomas suelen comenzar como quejidos ocasionales y con el tiempo volverse casi permanentes. Cambiar la posición del niño y administrar analgésicos puede ayudar.

Es importante encontrar una postura cómoda para el niño, con la guía y ayuda de médicos rehabilitadores, terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas, empleando ayudas y técnicas de transporte adaptadas y recomendadas siempre por un profesional especializado en el manejo de AME. A medida que la enfermedad progresá y los músculos intercostales se debilitan, la posición tumbada (boca arriba o de lado) suele ser la mejor tolerada, ya que ayuda a disminuir el esfuerzo del diafragma, que es el músculo respiratorio que más se conserva.

Con relación al manejo farmacológico del dolor (224), se presentan continuación algunas orientaciones generales extraídas de la literatura sobre cuidado paliativo pediátrico, algunos de los medicamentos acá mencionados, han sido sugeridos por uno de los expertos en Colombia con formación en dicha especialidad:

- La incorporación de terapias complementarias y fármacos adyuvantes debe mantenerse como una estrategia constante para alcanzar un control analgésico integral.
- En el manejo del dolor neuropático y en pacientes pediátricos con compromiso del sistema nervioso central, se aconseja priorizar el uso de adyuvantes antes de recurrir a opioides.
- Se debe realizar una valoración completa del paciente y los estudios que correspondan, con el fin de confirmar el diagnóstico, teniendo en cuenta las posibles causas diferenciales del dolor.

- Explorar medidas no farmacológicas y terapias dirigidas que puedan resolver la causa del dolor.
- Iniciar el manejo con fármacos no opioides como paracetamol o ibuprofeno. En presencia de dolor persistente o mal controlado, es preferible administrarlos de manera regular en vez de únicamente cuando el paciente lo solicite.
- Incorporar opioides si es necesario y ajustar la dosis de forma progresiva. Cuando se requiere más de tres dosis “a demanda” por día, se recomienda programar los opioides o cambiarlos a una formulación de liberación prolongada.
- Monitorizar la respuesta terapéutica y modificar la dosis del opioide según la evolución. La cantidad óptima varía según cada individuo; no existe un límite máximo estándar (224).

Para el escenario de pacientes hospitalizados, algunos autores consideran que la falta o ausencia de implementación de medidas de prevención y tratamiento del dolor basadas en evidencia para niños en centros médicos, se considera en la actualidad una situación inadmisible y una atención deficiente (225).

La analgesia considerada básica suele incluir el uso de paracetamol y de antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Se ha documentado que el ibuprofeno en su formulación sódica, disponible sin prescripción en algunos países como Estados Unidos, presenta ventajas frente al ibuprofeno convencional: inicio más rápido del efecto analgésico (aproximadamente a los 10 minutos), necesidad de solo la mitad de la dosis habitual y una duración más prolongada. En caso de contraindicación de los AINE por su perfil de seguridad —riesgo hemorrágico y efectos gastrointestinales—, es posible optar por inhibidores selectivos de la COX-2, como el celecoxib, que tienden a tener menor riesgo de toxicidad renal en comparación con los AINE tradicionales. Aunque la dipirona (metamizol) constituye un analgésico de uso básico en ciertos países, no está disponible en otros, entre ellos Estados Unidos (225).

En el manejo del dolor agudo de intensidad moderada a severa (por ejemplo, asociado a lesión tisular según lo informado por algunos autores), los opioides tienen una clara indicación. Según la escalera analgésica de la Organización Mundial de la salud, en su paso 2, deben considerarse en niños con dolor persistente de causa médica, siempre en conjunto con la analgesia básica, sin necesidad de esperar el efecto del paracetamol o los AINE. La morfina continúa

siendo el estándar de referencia; no obstante, opioides potentes como el fentanilo, la oxicodona, la hidromorfona, la diamorfina (limitada al Reino Unido) y la metadona muestran eficacia analgésica equivalente. Respecto a los opioides considerados “débiles”, la codeína ha sido descartada por el riesgo de muertes en población pediátrica, en particular en metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 (225).

La atención al final de la vida debe planearse con antelación, de manera que sea posible acordar con las familias directrices previas respecto a los cuidados. En un estudio donde se consultó a los padres sobre el lugar preferido para la muerte de sus hijos, cerca de la mitad manifestó preferencia por el domicilio (223).

El control del dolor y del malestar puede como se ha mencionado, lograrse con morfina, administrada por vía oral o en parches transdérmicos. Dado que este medicamento puede causar estreñimiento y/o retención urinaria, se recomienda la prescripción concomitante de un tratamiento regulador del tránsito intestinal (223).

La disnea puede tratarse con midazolam, ya sea por vía oral de forma continua (a través de sonda nasogástrica) o mediante perfusión subcutánea.

Los episodios de *ansiedad* relacionados con la *sensación de asfixia* se controlan preferentemente con benzodiacepinas, como midazolam u otros ansiolíticos (bromazepam, alprazolam), con o sin combinación de morfina oral (223).

En cuanto a la *vía de administración* de los medicamentos, debe priorizarse la opción más sencilla y menos invasiva. Se recomienda preferir la vía oral frente a la subcutánea o intravenosa. En casos de íleo grave, también puede recurrirse a la vía intrarrectal (midazolam) (223).

7.3.4 Pregunta 4

¿Cuáles intervenciones farmacológicas y no farmacológicas son necesarias para disminuir el riesgo de complicaciones y promover la estabilidad clínica y la calidad de vida de las personas con AME?

De los documentos seleccionados, se eligieron 2 para responder a esta pregunta. Uno de ellos corresponde a un consenso de expertos (60); mientras que el otro es una guía de práctica clínica (139).

Vacunación para prevención de infecciones respiratorias

La STIKO (del alemán *Ständige Impfkommission*: Comisión Permanente de Vacunación) (139) ha recomendado la vacunación estándar en lactantes, niños, adolescentes y adultos con AME-5q. Dicha recomendación ha sido soportada tras la evaluación hecha por los autores del grupo desarrollador de la guía (139). Una publicación sobre propuesta de vacunación para pacientes tratados con onasemnogén abeparvovec (226) menciona que se debería considerar lo siguiente:

- El esquema de vacunación debe ser ajustado antes y después de la terapia de sustitución génica.
- Se debe tener en cuenta el efecto inmunosupresor de los esteroides (por dosis y por la duración del tratamiento).
- La aplicación de vacunas antes de la sustitución génica puede elevar el riesgo de toxicidad hepática al activar de forma inespecífica el sistema inmune.

Por tanto, durante el uso de esteroides, debe sopesarse el riesgo de una respuesta vacunal incompleta frente a la decisión de posponer la inmunización. También es importante tener en cuenta que no se debe administrar ninguna vacuna (sea inactivada o viva) en las 4 semanas previas a la terapia de sustitución génica. El esquema debe completarse con vacunas inactivadas 4 semanas después de suspender los esteroides, y las vacunas vivas deben aplicarse 2 meses después de haber finalizado dicho tratamiento. Fuera del período neonatal, la vacunación básica debe realizarse, en lo posible, antes de la terapia de sustitución génica, conforme a las recomendaciones de la STIKO (139). Para el contexto de pacientes tratados con nusinersen y risdiplam, sostienen los autores de la guía, que la recomendación formulada sobre vacunas, no deberá dejar de seguirse (139).

Particularmente para la prevención del VSR (Virus Sincitial Respiratorio), la GPC (139) resalta que desde el otoño del 2023 fue aprobado nirsevimab, un anticuerpo monoclonal anti-proteína F del VRS, que permite la profilaxis con una

sola inyección por temporada. Por lo que, desde junio del 2024, la STIKO recomendó la vacunación frente al VSR para todos los recién nacidos y lactantes, en quienes la profilaxis se realiza con nirsevimab en dosis única durante la primera temporada de VSR a la que se vea expuesto cada recién nacido o lactante (habitualmente octubre–marzo). Nirsevimab debe ser suministrada a neonatos que nazcan durante la temporada de VS, lo antes posibles tras el nacimiento e idealmente al momento del egreso del servicio de maternidad.

También, se menciona que independientemente del tratamiento farmacológico, los pacientes con AME-5q sin síntomas respiratorios deben recibir profilaxis anti-VSR durante los dos primeros años de vida (139), aunque se debe tener en cuenta que en quienes reciben terapia génica la aplicación de vacuna de forma concomitante con el tratamiento con esteroides, puede generar una posible disminución de respuesta (226).

Con relación a la vacunación contra la gripe, se establece que los pacientes con AME-5q con o sin tratamiento farmacológico permanente deben recibir una vacuna anual a partir de los 6 meses de edad (139).

Prevención y disminución del riesgo de respuesta inmunitaria

En pacientes que reciben terapia génica, se debe administrar tratamiento con corticosteroides para reducir el riesgo de respuestas inmunitarias. El tratamiento inicia con una dosis de 1 a 2 mg/kg/día un día antes de la administración y se debe mantener durante al menos 1 mes, con una reducción gradual de la dosis durante otro mes, o en función de los niveles de transaminasas (60). Esto se realiza para reducir el riesgo de respuestas inmunes mediadas por el vector, que pueden incluir daño hepático grave.

Prevención de raquitismo y osteomalacia

En pacientes con AME 5-q, el desarrollo esquelético (densidad ósea), el cual depende en gran medida del desarrollo de la musculatura (masa, fuerza y función) y de la actividad física, se ha visto considerablemente reducido. Esto da lugar a una disminución de la formación ósea (baja actividad osteoblástica, reducción del modelado), por ejemplo, en la AME tipo 1 o a un aumento de la degradación ósea con la pérdida de las habilidades motoras ya adquiridas (aumento de la actividad osteoclástica, aumento del remodelado con pérdida),

por ejemplo, la AME tipo 2/3. También se ha descrito una influencia directa de la proteína *SMN* en el sistema esquelético sobre la remodelación, donde la expresión de variantes de empalme provoca un aumento de la actividad osteoclástica en modelos murinos (227). Esto podría explicar los diferentes grados de gravedad de la osteoporosis en la AME, incluso con una movilidad relativamente bien conservada.

Teniendo en cuenta lo anterior, todos los pacientes con AME-5q deberían someterse a un control anual de niveles de vitamina D3 y, de ser necesario, recibir suplementación con vitamina D3 con el fin de prevenir el raquitismo o la osteomalacia (139). Esto ha sido fundamentado en vista de los diferentes grados de osteoporosis en la AME que ha sido documentada por algunos autores, incluso en pacientes con una movilidad relativamente bien conservada (227) y a que las fracturas de huesos largos (sobre todo del fémur) y las fracturas vertebrales, son comunes. El diagnóstico de osteoporosis se establece por una reducida densidad mineral ósea a través del examen DEXA (menor a –2 DE (desviaciones estándar, ajustada por talla), más la presencia de mínimo 2 fracturas antes de los 10 años o al menos 3 o antes de los 19 años o, independientemente de la densidad ósea, cuando se identifican fracturas vertebrales sin antecedente de traumatismo (por medio de radiografía lateral de columna) (228, 229).

Para el tratamiento, cuando hay deficiencia de vitamina D, la GPC tiene indicado dar terapia de sustitución según las directrices nacionales (139). Para casos de osteoporosis, principalmente aquellos con pérdida elevada (parámetros de enlaces cruzados elevados, disminución de la puntuación BMD-SD), si es necesario, se debe administrar tratamiento individual con bisfosfonatos (230). La fisioterapia (si llega a ser necesaria) y medidas de rehabilitación para desarrollar o conservar las habilidades motoras y estimular la unidad funcional músculo-ósea deben hacer parte del esquema de tratamiento (139).

Detección de posibles eventos adversos

Los pacientes que reciben tratamiento con nusinersen deben ser controlados periódicamente para detectar posibles efectos adversos, para ello se recomienda controlar cada 6 meses el nivel de proteínas en la orina, el recuento de plaquetas y la función renal. Dependiendo de la aparición de efectos adversos, algunos pacientes pueden necesitar pruebas de laboratorio de manera más frecuente (60). Esta recomendación obedece a que algunas investigaciones han informado

la ocurrencia de eventos como la trombocitopenia y la coagulopatía, las cuales aumentan con el riesgo de nefrotoxicidad (231, 232).

Información adicional referente a eventos adversos ocasionados por los medicamentos usados para el tratamiento de atrofia muscular espinal con sus perfiles de seguridad, ha sido detallada en el capítulo 4.2, denominado descripción de los medicamentos con indicación para tratamiento de la AME, así mismo, en la síntesis de evidencia donde se da respuesta a la pregunta 5, hay ampliación sobre seguimientos para la detección de estos posibles eventos.

Prevención de daños secundarios

La GPC (139) recomienda realizar fisioterapia funcional orientada a las necesidades y los objetivos del paciente con el objeto de optimizar la independencia y prevenir daños secundarios. Esta terapia debe realizarse de forma continua, independientemente de otros tratamientos. Esta recomendación ha sido formulada de acuerdo con algunos estudios que resaltan la importancia de evaluar con el paciente y su familia, el nivel de participación teniendo en cuenta sus dificultades y los recursos en los distintos ámbitos de la vida, así como sus preferencias, que suelen ubicarse en los dominios de actividad y participación. Con base en ello, se acuerdan los objetivos de fisioterapia y se diseña un plan de acción para que la persona asuma, en la medida de lo posible, un rol activo y autónomo, ya que esto favorece de manera sustancial el éxito de la terapia (233, 234). El propósito es lograr y mantener la mayor independencia y movilidad posible en la vida cotidiana y brindar tratamiento basado en el diagnóstico fisioterapéutico actual y según la necesidad del paciente.

De acuerdo con la evolución de la enfermedad, se da prioridad a lo siguiente:

- Mantener la resistencia y el rendimiento de los músculos.
- Retardar la aparición de contracturas articulares
- Mejorar, entrenar y mantener las funciones respiratorias, vocales y de deglución.
- Estimular el sistema cardiovascular
- Propiciar la realización de las actividades cotidianas
- Escoger y manejar medios auxiliares adecuados
- Instruir a pacientes, padres y personas de referencia

El objetivo funcional de la fisioterapia es retrasar y/o compensar los efectos de la debilidad muscular. Con frecuencia, las personas adoptan por sí mismas estrategias de compensación; estas deben aceptarse cuando mejoran o mantienen el desempeño funcional. Los grupos musculares más fuertes pueden asistir a los más débiles o asumir por completo su función. Mediante ajustes en la posición inicial, el aumento del impulso durante el movimiento o la reducción de la carga del propio peso corporal, los músculos debilitados pueden seguir participando activamente y preservar su fuerza residual durante el mayor tiempo posible (233, 234).

Traqueotomía preventiva

La decisión a favor o en contra de una traqueotomía electiva debe tomarse con carácter preventivo, tras informar exhaustivamente al paciente y a sus familiares (139). Los desarrolladores de la GPC alemana, señalan que la traqueotomía y, posteriormente, la ventilación mecánica invasiva prolongada deberá ser considerada cuando la medida no invasiva (VNI) deja de corregir adecuadamente la insuficiencia respiratoria, cuando la ventilación con mascarilla no se tolera, o cuando falla el manejo no invasivo de las secreciones.

También puede ser necesaria si, tras una intubación temporal (por ejemplo, durante una exacerbación aguda), no es posible retornar a la VNI. Entre los efectos inmediatos de la traqueotomía están prescindir de la mascarilla y lograr un control más efectivo de las secreciones; sin embargo, implica cuidados intensos y continuos (24 horas) y la posibilidad de progresar a fases muy avanzadas de la enfermedad con pérdida casi total de la motricidad voluntaria. Por ello, se aconseja tomar la decisión de una traqueotomía electiva de forma anticipada y con información completa (139).

Prevención de la luxación de la cadera

Realizar una radiografía de pelvis en un centro especializado en enfermedades neuromusculares a más tardar al tercer año de vida, es importante con el fin de detectar a tiempo una descentración de la cadera y evitar así llegar a la luxación de cadera (139). Esta recomendación se fundamenta en publicaciones que señalan que, la debilidad muscular y la movilidad reducida favorecen alteraciones tempranas de la cadera, especialmente en pacientes que se sienta (*sitter*) y no se sientan (*non-sitter*) (AME tipos 1/2). A los 3 años pueden

observarse ángulos CCD (centro-cérvico-diafisario) elevados y displasia secundaria incipiente y para los 5 años ya se encuentran índices de migración de Reimers superiores al 50% (235, 236).

La luxación de cadera pondría en riesgo la marcha, la capacidad de caminar, estar de pie y sentarse; incluso en quienes no se sientan puede generar alteraciones posturales y dolor (237). Por ello, la meta del manejo debe ser prevenir la luxación. La evidencia más antigua aconseja prudencia con las intervenciones quirúrgicas de cadera, y los estudios de reconstrucción se han enfocado principalmente en pacientes que no caminan (238).

Prevención de daños consecuentes

El suministro de ayudas técnicas adaptadas individualmente debe permitir la mejor participación posible y la reducción de daños consecuentes, teniendo en cuenta la progresión de la enfermedad. Esta actividad debe realizarse en estrecha colaboración con todas las personas implicadas en el proceso asistencial (paciente, familia, terapeutas, médico y proveedor de ayudas técnicas) (139).

La GPC resalta que para la elección de ayudas técnicas es necesario definir el contenido de la indicación, idealmente por un equipo multiprofesional; si aplica, realizar la prueba del dispositivo de apoyo, efectuar la prescripción médica y revisar los objetivos de provisión establecidos previamente. Los participantes de este proceso deben ser pacientes, padres y, cuando corresponda, otros cuidadores; fisioterapeutas; terapeutas ocupacionales; fonoaudiólogos; médicos (ortopedistas, pediatras, neuropediatras, neurólogos); educadores y pedagogos; técnicos en rehabilitación y ortopedia (139).

Para determinación las necesidades se deben tener en cuenta aspectos como (139):

- Objetivos según los criterios de la Clasificación Internacional del funcionamiento de la discapacidad y la Salud - CIF (potencial y limitaciones del medio auxiliar).
- Participación: Relacionado con lo que desea el paciente y lo que es necesario para garantizar la mayor independencia posible en la vida cotidiana. Determinación del grado de participación y de las preferencias de participación.

- Actividades: Dirigido a considerar que puede hacer el paciente con el medio auxiliar previsto. (por ejemplo, puede estar de pie, tiene las manos libres).

7.3.5 Pregunta 5

¿Cuáles son los componentes mínimos que aseguran un seguimiento clínico y paraclínico adecuado, incluyendo su frecuencia en personas con AME?

Para dar respuesta a esta pregunta, se eligieron tres publicaciones; dos de ellas corresponden a consensos de expertos (60, 62) y la otra una GPC (139). A continuación, se mencionan las orientaciones más destacadas luego de revisar la evidencia seleccionada.

Aunque la frecuencia ideal para reevaluar a los pacientes con AME puede variar entre centros a nivel mundial, existe un consenso generalizado en la literatura médica. Se recomienda que los pacientes con AME tipo 1 sean reevaluados al menos una vez cada 3 a 6 meses debido a la rápida progresión de su enfermedad (239-241). Para aquellos con AME tipo 2 y 3, se considera apropiado un seguimiento con una frecuencia de al menos una vez cada 6 a 12 meses. Por ejemplo, en Brasil, los protocolos clínicos para pacientes con AME tipo 1 y 2 en tratamiento exigen un seguimiento en centros de referencia cada 6 meses (60). Este seguimiento incluye la reevaluación de la función motora, respiratoria y nutricional.

Con relación al número de copias de *SMN2* que exhiban los pacientes con AME-5q, se recomienda que los niños con diagnóstico genético de AME-5q, que sean asintomáticos y que tengan cuatro copias de *SMN2*, deben ser monitoreados frecuentemente para detectar de manera oportuna el inicio de algún síntoma (62). Cualquier indicación de inicio de síntomas durante los exámenes neuromusculares determina el inicio inmediato de la terapia modificadora de la enfermedad, como se recomienda internacionalmente (62). Esta orientación ha sido planteada dado que estudios señalan que, si bien la probabilidad favorece que los niños con cuatro copias de *SMN2* cursen con AME-5q tipo 4 (81%), también se ha documentado que aproximadamente el 5% puede presentar tipo 2. Este margen de riesgo justifica que, durante la vigilancia neuromuscular, cualquier hallazgo sugestivo de inicio de síntomas durante los exámenes neuromusculares, y en los casos que lo amerite, conlleven a una valoración y posible inicio de tratamiento modificador de la enfermedad, tal como lo

mencionan algunas guías internacionales para maximizar el beneficio potencial (146, 242), sin embargo, la evidencia que respalda el uso de medicamentos en AME tipo 4 no es fuerte y esto debe ser tenido en cuenta. En los casos en que el inicio de la terapia deba posponerse, se indica monitorización periódica con examen neuromuscular dirigido a fuerza, reflejos y fasciculación, a fin de documentar progresión y definir oportunamente el momento de tratar (62).

En población adulta con AME-5q, los controles anuales en quienes no reciben terapias modificadoras de la enfermedad, se sugieren que sean realizados en centros médicos para adultos con discapacidad o centros neuromusculares especializados, incluso cuando los síntomas se perciban como estables desde el punto de vista subjetivo (139). Esta recomendación es basada en estudios que indican que el manejo de los adultos con AME-5q debe realizarse en centros con experiencia específica; señalando, además, que el éxito de las terapias para restaurar *SMN* está condicionada por la función motora preservada al inicio; cuando el tratamiento se administra en fase presintomática, donde puede llegar a alcanzarse un desarrollo motor casi normal. Aun así, incluso tras décadas de evolución, es posible evidenciar mejoras, hecho sustentado por datos de vida real (243, 244).

Por otro lado, se recomienda que el seguimiento de pacientes con AME-5q debe realizarse en centros especializados con un equipo interdisciplinario, especialmente dado que se cuenta con la inclusión de terapias modificadoras de la enfermedad (62). La anterior indicación ha sido sugerida, sobre todo en el contexto de atención del recién nacido derivado del tamizaje (62). Sostienen que, incluso al modificar la pauta terapéutica para casos con síntomas, se debe mantener un abordaje multidisciplinario orientado a estimular la funcionalidad del paciente y optimizar su calidad de vida, con la expectativa de estabilidad o mejoría fenotípica (60). El seguimiento ejecutado, deberá ser realizado por un equipo multidisciplinario y en centros especializados para atención de la enfermedad (62).

En el marco de un consenso de expertos, se plantea que para escenarios de pacientes con AME-5q y asintomáticos, el seguimiento debería incluir la medición del potencial de acción muscular compuesto (CMAP) de los nervios cubital y peroneo; donde un inicio temprano de enfermedad será sospechado con valores inferiores al 80% o cualquier signo de denervación. En casos donde el niño no presenta estos hallazgos, es aconsejable realizar controles cada 3–12 meses al comienzo y, desde los 2 años de edad, cada 6–12 meses (62). Esta

recomendación, ha sido basada además en la evidencia de otros autores, que han sugerido la realización del índice de unidades motoras (MUNIX), argumentando que es un biomarcador de gran utilidad, para evaluar la pérdida de dichas unidades en pacientes con AME-5q de aparición tardía (245). Es importante mencionar que, en Colombia, al momento de elaboración de este documento, la Clasificación Única de Procedimientos en Salud (CUPS) no cuenta con un código para el procedimiento de CMAP.

Con relación al uso de escalas de evaluación de función motora, se sugiere que los fisioterapeutas empleen escalas como la CHOP-INTEND (*Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders*) en evaluaciones de pacientes hasta los 2 años de edad o en incluso en mayores de 2 años, cuando los pacientes no pueden sentarse. En mayores de 2 años que si logran sentarse, están recomendadas las valoraciones con escala HFMSE (*Hammersmith Functional Motor Scale Expanded*), mientras que se debe iniciar la realización de los exámenes 6MWT (6-Minute Walk Test) y RULM (*Revised Upper Limb Module*) a los 3 y 2 años, respectivamente (60, 62).

Es importante indicar que estas escalas son las más mencionadas y sugeridas en toda literatura sobre AME (CHOP-INTENT, HFMSE y RULM) (246, 247). Con respecto a su validación y propiedades psicométricas, la CHOP-INTENT fue inicialmente creada y validada en niños con AME en Estados Unidos (248-250), en Latinoamérica, Brasil ha traducido, adaptado transculturalmente y validado la CHOP-INTEND al portugués brasileño donde la escala cumplió criterios de equivalencia semántica y técnica con la versión original y fue válida y confiable para pacientes con AME tipo 1 (251). De manera similar, la escala HFMSE, originada en el Reino Unido y ampliamente utilizada en sus versión original y abreviada (252-257), también ha sido validada en España (257) y Brasil (258). Finalmente, la escala RULM es una herramienta de evaluación que se originó en el marco de la investigación colaborativa entre la Red Italiana de AME (Italian SMA Network), SMA REACH UK y el Consorcio Internacional de AME (iSMAc) (259) su validación también se ha llevado a cabo en Brasil (260). Ha nuestro conocimiento, no se ha realizado una validación de estas escalas en Colombia. Esto representa una valiosa oportunidad de investigación, ya que las propiedades psicométricas de las escalas pueden variar entre diferentes poblaciones, lo cual es crucial para la precisión de los diagnósticos y la medición de la eficacia de los tratamientos en el contexto local.

Dado que las propiedades psicométricas de las escalas pueden variar entre poblaciones y que no existen estudios de validación de las anteriores escalas en Colombia, es imperativo establecer un riguroso programa de capacitación. El grupo desarrollador y expertos de este lineamiento, recomienda que los centros de referencia o centros especializados neuromusculares garanticen que los profesionales responsables de la aplicación de estas escalas reciban entrenamiento específico. Este programa de capacitación debería incluir:

Conocimiento teórico: Comprensión de las bases teóricas de cada escala (CHOP-INTEND, HFMSE, 6MWT y RULM), incluyendo su propósito, ítems, criterios de puntuación y limitaciones.

Práctica supervisada: Aplicación práctica de las escalas bajo la supervisión de un experto, con el fin de asegurar la estandarización y la minimización de la variabilidad interobservador.

Evaluación de competencias: Un proceso formal de evaluación que certifique la habilidad del profesional para aplicar las escalas de manera consistente y precisa.

Este enfoque asegura la fiabilidad de los datos recopilados, lo cual es esencial para el seguimiento individual del paciente y para la futura investigación de sus propiedades psicométricas en el contexto colombiano. Adicionalmente, el panel de expertos sugirió otras escalas que actualmente se usan el seguimiento de los pacientes con AME como es el *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third edition* (BSID-III), *Motor Function Measure* (MFM) y *Spinal Muscular Atrophy Independence Scale* (SMAIS) (261, 262).

Para asegurar la mejor calidad de vida posible en pacientes con AME, se recomienda una estrategia de seguimiento proactiva y personalizada (223). Se debe realizar un seguimiento regular para detectar de manera temprana complicaciones en las áreas respiratoria, neurológica, ortopédica, digestiva y nutricional, con el fin de implementar intervenciones preventivas o terapéuticas antes de que estas afecciones se vuelvan irreversibles. El plan terapéutico, que debe ser personalizado y adaptado a la gravedad, edad y evolución del paciente, debe reajustarse periódicamente. Además, es importante monitorear la tolerancia y comodidad de los dispositivos de asistencia (223).

Un aspecto muy importante que debe ser monitoreado en los pacientes con AME-5q es la función respiratoria y, si es necesario, debe ser tratada por un médico especialista en ventilación con experiencia en enfermedades neuromusculares y conocimientos específicos en el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia respiratoria crónica (139). Esta evaluación es justificada en vista de la afectación variable que sufren estos pacientes en su musculatura respiratoria (263), y aunque el diafragma suele preservarse durante largo tiempo, los músculos intercostales y la musculatura espiratoria se comprometen antes y con mayor intensidad (264). En cuadros severos aparece movimiento inspiratorio paradójico hacia adentro del tórax con respiración abdominal marcada, lo que reduce el volumen corriente y obliga a aumentar la frecuencia respiratoria, incrementando así la carga ventilatoria. Con el tiempo, pueden formarse contracturas costo-vertebrales que hacen rígido el tórax y agravan la sobrecarga muscular, además, esta restricción torácica progresiva se correlaciona con la debilidad esquelética y el patrón desproporcionado explica el tórax en campana clásico (265, 266). En adultos con AME, el diafragma también puede verse clínicamente comprometido (267).

Desde una perspectiva respiratoria, las terapias para la AME pueden ralentizar el deterioro (60). Los indicadores más contundentes de una respuesta positiva al tratamiento incluyen no necesitar ventilación invasiva o soporte respiratorio, especialmente antes de los dos años de edad, una reducción en las horas de uso de la ventilación no invasiva, y menos infecciones pulmonares u hospitalizaciones por estas causas (241, 268). La progresión de la enfermedad podría evidenciarse si el paciente requiere ventilación invasiva o ventilación no invasiva durante más de 16 horas diarias por más de 21 días consecutivos, en ausencia de un evento agudo reversible. También, se considera progresión si hay un aumento en las horas de ventilación y no se observa una reducción en el número de infecciones respiratorias y hospitalizaciones (241, 268). A partir de los seis años, se deben realizar estudios como el flujo máximo de tos y espirometría para medir la capacidad vital forzada y el flujo espiratorio máximo. Estos estudios podrían intentarse en niños de cuatro a cinco años que colaboren durante la realización de la prueba (145).

Adicionalmente, en todos los pacientes con AME-5q que no pueden caminar, así como en todos los pacientes con síntomas diurnos de un trastorno respiratorio relacionado con el sueño, es importante evaluar cada 6 meses la función respiratoria siempre y cuando sea técnicamente posible (139). Esta recomendación está basada en evidencia que indica como la insuficiencia

respiratoria crónica se expresa primero durante el sueño (269). También, se ha informado como la hipoventilación relacionada con el sueño aparece sobre todo en fase REM, cuando desciende el tono de casi toda la musculatura salvo el diafragma; dado que este se mantiene relativamente fuerte por largo tiempo en AME, la hipoventilación REM no sueleemerger hasta que existe restricción torácica avanzada o en la edad adulta (270, 271) y los síntomas clínicos pueden estar ausentes (265). Además, muchos pacientes presentan debilidad/ineficacia tusígena por paresia intercostal y de pared abdominal, restricción torácica y, en algunos casos, compromiso diafragmático (264).

Debido a la escasez de herramientas para medir la función bulbar en la literatura (240), se sugiere que la eficacia terapéutica en este dominio se evalúe a través de la necesidad de una sonda nasogástrica o gastrostomía, un estudio de deglución con videofluoroscopia o una evaluación clínica del riesgo de aspiración (60, 145).

Con respecto al seguimiento nutricional, se recomienda una evaluación clínica periódica que incluya el peso y la altura, el índice de masa corporal y el percentil o puntuación Z (mayor de 3 o -2, respectivamente) (60). Los pacientes con AME que no pueden caminar enfrentan desafíos nutricionales únicos (272). El bajo peso, el crecimiento deficiente y la disfagia son comunes debido a la dificultad para succionar y masticar, así como al mayor esfuerzo respiratorio. Los trastornos de la deglución y el exceso de salivación pueden llevar a aspiración, obstrucciones e infecciones pulmonares. Por ello, es importante evaluar detalladamente la disfagia, idealmente con pruebas como la videofluoroscopia o con escalas específicas (189, 216). Si se confirma un problema de deglución, se debe considerar la colocación de una gastrostomía percutánea endoscópica, en colaboración con el servicio de gastroenterología, para asegurar una nutrición e hidratación adecuadas y reducir el riesgo de aspiración. También, es vital monitorear el peso de forma estricta, ya que el estancamiento puede indicar un avance de la enfermedad. A largo plazo, pueden surgir contracturas en las articulaciones de la mandíbula (139).

Para una atención integral en la AME, es importante que el equipo interdisciplinario eduque a los pacientes, padres y cuidadores en cada sesión de seguimiento. Esta educación debe centrarse en la importancia de la adherencia al tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, y la asistencia a todos los controles programados. Este compromiso activo es fundamental para la evolución favorable del paciente (273-275).

Un punto importante que se recomienda en la evidencia, es la generación de registros clínicos, tanto nacionales como internacionales, estos son herramientas esenciales para recopilar información médica detallada de los pacientes con AME (139). El análisis de estos datos es vital para mejorar el conocimiento de la enfermedad y, en consecuencia, las prácticas clínicas en beneficio de los pacientes (223). Por ejemplo, en Alemania existe actualmente el registro SMArtCare para pacientes con AME asociada al cromosoma 5q y tratados con nusinersen, onasemnogene abeparvovec y, desde hace poco, también con risdiplam (139).

En el seguimiento farmacológico, es esencial realizar un monitoreo regular a los pacientes en tratamiento con nusinersen para detectar posibles efectos adversos. Se recomienda un seguimiento cada seis meses que incluya la revisión de proteínas en orina, plaquetas y la función renal. Dependiendo de la aparición o incidencia de eventos adversos, el médico podría indicar pruebas más frecuentes (60). Asimismo, se recomienda en aquellos pacientes tratados con risdiplam, realizar un seguimiento cada 6 meses para controlar los niveles de proteínas en orina, la función renal, las plaquetas y las enzimas hepáticas en suero. Pese a no ser de frecuente reporte la presencia de hallazgos alterados en los análisis de laboratorio de los pacientes bajo este tratamiento (60).

Por otro lado, durante el tratamiento con terapia génica es fundamental realizar un control analítico periódico que incluya: hemograma completo, pruebas de coagulación, función renal, transaminasas y mediciones de troponina I a intervalos específicos durante y después del uso de corticosteroides (ver **Tabla 20**) (60). En aquellos casos donde se detecte elevación de transaminasas sin respuesta al tratamiento con corticoesteroides (prednisolona) (1mg/kg/día) es indispensable que sean evaluados por un pediatra hepatólogo de manera urgente. Esto hace parte de varias indicaciones planteadas alrededor de la terapia génica, donde han considerado la importancia de los controles analíticos y la valoración por esa especialidad médica cuando se presenten esas afectaciones hepáticas mencionadas (60).

Tabla 20. Fase de seguimiento para onasemnogene abeparvovec (5 años)

De 3 a 6 meses	Seguimiento mensual
	Examen clínico

	<p>Pruebas de laboratorio</p> <p>Hematología: Hemograma (evaluación de esquistocitos) y pruebas de hemostasia.</p> <p>Química sanguínea: alanina aminotransferasa (ALT); aspartato aminotransferasa (AST); gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total, bilirrubina directa, urea, creatinina, iones, albumina, proteínas, glucosa, proteína C reactiva (PCR), creatin kinasa (CK), lactato deshidronesa (LDH), haptoglobina, ferritina, troponina I (o troponina T en caso de no estar disponible en el centro), Gases arteriales: gasometría capilar/venosa (solo si presentan complicaciones).</p> <p>Orina: sedimento y microalbumina, proteínas, creatinina y ratios respectivas.</p>
De 6 a 12 meses	<p>Seguimiento cada 3 meses</p> <p>Examen clínico</p> <p>Pruebas de laboratorio</p> <p>Hematología: Hemograma (evaluación de esquistocitos), pruebas de hemostasia.</p> <p>Química sanguínea: alanina aminotransferasa (ALT); aspartato aminotransferasa (AST); gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total, bilirrubina directa, urea, creatinina, iones, albumina, proteínas, glucosa, proteína C reactiva (PCR), creatin kinasa (CK), lactato deshidrogenasa (LDH), haptoglobina, ferritina, troponina I (o troponina T en caso de no estar disponible en el centro), Gases arteriales: gasometría capilar/venosa (solo si presentan complicaciones).</p> <p>Orina: sedimento y microalbumina, proteínas, creatinina y ratios respectivas.</p>
A partir de los 12 meses	<p>Seguimiento cada 4 o 6 meses según el estado del paciente</p> <p>Examen clínico</p> <p>Valoración analítica general con medición de niveles de vitamina D cada 6 meses o anual</p>

Tomado y adaptado de: Munell F, Pitarch I, Nascimento A, Grimalt A, Martínez MJ, López M, Calvo R, Pascual I. Documento de Manejo Clínico-Práctico de la Terapia Génica con Onasemnogene Abeparvovec en Atrofia Muscular Espinal. España; 2023 (176).

El Documento de Manejo Clínico-Práctico de la Terapia Génica con Onasemnogene abeparvovec en AME muestra el calendario de pruebas a realizar antes y después de la infusión, donde clínicos con experiencia en la administración de onasemnogén abeparvovec expusieron las pruebas que se realizaron en la vida real, en diferentes centros de tratamiento. En el debate se analizó la relevancia de estas determinaciones y se estableció finalmente el calendario con los correspondientes intervalos (176), obteniéndose los resultados mostrados en la **Tabla 21**.

Tabla 21. Calendario pruebas antes y después de la administración de onasemnogene abeparvovec

Indicación	D-1	Infusión	Día											
			1	2	4	7	14	21	28	45	60	67	75	90
Tratamiento prednisolona o corticosteroide equivalente ¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓(1)	✓			
Iniciar desescalada en función de resultados analíticos ¹										✓				
Hospitalización	✓	✓	✓	✓	✓*	✓*								
Examen físico	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Constantes (T°, FC, FR, TA, SatHb)	c/8h	0-4h/30min 4-12h/hora 12-24/4h	c/ 8h	c/ 8h	c/ 8h	c/ 12 h	c/ 12 h	c/ 12 h	c/ 12 h	c/ 24 h	c/ 24 h	✓	✓	✓
Peso pañal			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓			
Peso paciente	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Efectos adversos ²	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Tira orina ³			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
ECG/Ecocardio	✓		✓											
Analítica A ⁴			✓	✓		✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Analítica B ⁵	✓					✓		✓ ⁷		✓				
Escala CHOP INTEND ⁶	✓									✓				
EMG ⁶	✓													✓
Seguimiento de los padres ⁸			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Notas

1. Tener en cuenta las dosis mencionadas en este lineamiento.
2. **Efectos adversos:** Vómitos, pirexia, signos catarrales, falta apetito, dificultad en la lactancia, cambio deposiciones, alteraciones cutáneas.
3. Tira reactiva de orina diaria durante el primer mes, días alternos hasta día +45, semanal hasta +60. A partir de los 60 días considerar STOP o individualizar la frecuencia a partir del primer mes.
4. **Analítica A:** Hemograma (esquistocitos), hemostasia, AST, ALT, FA, GGT, Bilirrubina total, bilirrubina directa, urea, creatinina, iones, albúmina, proteínas, glucosa, PCR, CK, LDH, haptoglobina, ferritina, troponina I (o troponina T en caso de no estar disponible en el centro), gasometría capilar/venosa (solo si presentan complicaciones). Orina: sedimento y microalbumina, proteína, creatinina y ratios respectivas.
5. **Analítica B:** Analítica A + serie blanca + cistatina C.
6. Primera evaluación de CHOP_INTEND y EMG realizar entre las semanas previas al ingreso y el día
7. Seguir esta planificación de analíticas cuando el paciente no presente síntomas: análisis A semanales durante el primer mes, bimestrales durante el segundo mes y opcionales (revisión clínica) las analíticas de 3 a 6 meses. Asimismo, se determina que la realización de analíticas B la determinación del complemento sea opcional según parámetros de sospecha (caída de plaquetas acompañada de anemia e indicios de afectación renal).

8. **Seguimiento parental (check-list):** Proporcionar a los padres/tutores un check-list (peso del pañal, letargia, petequias...). Desde enfermería/ cuidados paliativos les enseñarán a completarlo correctamente y les harán el seguimiento oportuno.

Tomado y adaptado de: Munell F, Pitarch I, Nascimento A, Grimalt A, Martínez MJ, López M, Calvo R, Pascual I. Documento de Manejo Clínico-Práctico de la Terapia Génica con Onasemnogene Abeparvovec en Atrofia Muscular Espinal. España; 2023 (176).

El seguimiento de pacientes con AME que reciben terapias modificadoras es importante para evaluar la eficacia del tratamiento y el manejo proactivo de la enfermedad. La atención multidisciplinaria sigue siendo indispensable, enfocándose en las necesidades individuales del paciente para optimizar su calidad de vida y las funciones motora, respiratoria y bulbar. Para establecer los objetivos del tratamiento, es fundamental considerar la edad del paciente, el número de copias del gen *SMN2* y su función motora inicial (60).

En los ensayos clínicos claves para la AME, se ha demostrado la importancia de un seguimiento sistemático con instrumentos validados. La eficacia de las nuevas terapias se ha evaluado utilizando escalas de función motora, midiendo los logros motores, la supervivencia libre de ventilación, la función bulbar y el estado nutricional, así como mediante estudios electrofisiológicos. Estos instrumentos fueron seleccionados y adaptados en función del fenotipo clínico de la AME (276-280).

7.3.6 Pregunta 6

¿Cuáles profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con AME y cómo debe garantizarse la articulación de una red de atención a lo largo del proceso?

De los documentos seleccionados; tres de ellos nos permitieron dar respuesta a la pregunta de equipos interdisciplinarios: una GPC (139), un consenso de expertos (60) y una RSL (62). Dado que esto solo se pudo extraer tres recomendaciones, se decidió hacer una búsqueda dirigida encontrándose una revisión narrativa muy completa sobre el enfoque interdisciplinario y manejo psicosocial de AME-5q (42).

El cuidado integral de las personas con AME-5q requiere un enfoque interdisciplinario, coordinado y centrado en el paciente, que debe comenzar lo más temprano posible y adaptarse a la gravedad y edad de la persona (60, 281). Este tipo de atención se centraliza en centros de referencia o centros

especializados en enfermedades neuromusculares (62), donde se facilita un abordaje integral y garanticen una mejor calidad de vida (282-284). El manejo de la AME-5q va más allá de la atención médica tradicional, requiere un enfoque holístico que aborde las necesidades físicas, psicosociales y educativas del paciente para garantizar su bienestar y una mejor calidad de vida (42, 60, 62, 140).

Todos los profesionales de la salud que brindan atención y cuidados a los pacientes con AME deben tener capacitación y entrenamiento específico en esta patología (AME-5q). La AME requiere que los profesionales de la salud no solo brinden tratamiento, sino también educación integral y apoyo compasivo a los pacientes y sus cuidadores. Durante la evaluación inicial, un equipo clínico con experiencia en enfermedades neuromusculares debe explicar la historia natural de la AME (29).

Esta información debe ser personalizada y entregarse tanto de forma verbal como escrita. Es crucial que los cuidadores entiendan que la AME es una enfermedad grave, que existen opciones de tratamiento, pero que estas no representan una cura. La explicación se debe adaptar a la situación específica del paciente, considerando su nivel de funcionalidad, sus síntomas y la gravedad de la enfermedad. Si bien el número de copias del gen *SMN2* es un factor clave, la educación inicial puede comenzar con una visión general si esta información aún no está disponible (29).

Además, el equipo de atención debe ser experto en las opciones de tratamiento disponibles en el país y en el monitoreo necesario después del tratamiento. Es su responsabilidad informar a los cuidadores sobre los beneficios, riesgos y efectos secundarios de cada terapia. Para una atención clara y efectiva, el equipo debe proporcionar un plan de atención detallado que incluya objetivos, plazos y expectativas realistas. Este enfoque garantiza que los cuidadores estén bien informados y puedan participar activamente en las decisiones sobre el cuidado del paciente (29).

Es así que la columna vertebral de este equipo está conformada por especialistas esenciales como:

El **equipo básico de atención** incluye un neurólogo (pediátrico o de adultos), un médico genetista, un especialista en medicina física y rehabilitación, un neumólogo pediatra, un pediatra u ortopedista, así como un internista,

nutricionista y enfermeras (42). El liderazgo de este grupo debe ser compartido y asumido por un neurólogo (pediátrico o adulto) o el médico genetista o el médico de rehabilitación física, según lo establezca la institución, ellos son los responsables de monitorear la evolución clínica, anticipar complicaciones y coordinar las intervenciones. También, el médico general, médico familiar y la enfermera profesional en atención primaria juegan un rol vital en la atención de problemas médicos agudos y crónicos, asegurando la continuidad del cuidado a lo largo de la vida y facilitando la coordinación con los especialistas (42).

Además, el manejo integral de la AME requiere un **equipo de rehabilitación** especializado para mejorar la funcionalidad y calidad de vida del paciente. Este equipo, liderado por el médico especialista en medicina física y rehabilitación, está integrado por fisioterapeutas, terapeutas ocupacionales, terapeutas respiratorios y fonoaudiólogos. Adicionalmente, este equipo debe diseñar y ejecutar planes de tratamiento personalizados. Estos planes, alineados con la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF), buscan mejorar la autonomía y funcionalidad del paciente (139, 285, 286).

Para abordar los desafíos emocionales y sociales de vivir con una enfermedad crónica, se debe contar con un equipo de **salud mental y apoyo psicosocial**, que incluye psicólogos, psiquiatras, neuropsicólogos (si el paciente lo necesita) y trabajadores sociales. Este es un componente esencial para el bienestar tanto del paciente como de su familia. Un equipo compuesto por psicólogos, psiquiatras y neuropsicólogos es fundamental para evaluar y acompañar el desarrollo cognitivo, académico, social y emocional (287). Estas evaluaciones son especialmente importantes al recibir el diagnóstico, antes del inicio de la etapa escolar y ante cualquier cambio significativo en la salud del paciente. En caso de ser necesario, las pruebas neuropsicológicas pueden ayudar a crear planes de intervención personalizados para el hogar y la escuela (152). El trabajador social, con experiencia en trastornos crónicos, debe apoyar a la familia en la adaptación y facilitar el acceso a recursos disponibles (42).

La atención puede complementarse con un **equipo extendido** de especialistas según las necesidades individuales del paciente, como gastroenterólogos, cardiólogos, endocrinólogos, y profesionales de cuidados paliativos o críticos entre otros profesionales de la salud.

Finalmente, un **coordinador de atención o gestor de casos** es un rol esencial para la atención de la AME (29, 42). Su función principal es planificar, organizar

y enlazar todos los servicios y profesionales que el paciente necesita. Actúa como un punto de contacto central, asegurando que la atención sea continua y coherente, adaptada a las necesidades cambiantes del paciente a lo largo del tiempo.

El equipo interdisciplinario se debe reunir periódicamente para compartir evaluaciones, analizar las opciones de tratamiento y, en colaboración, desarrollar y ajustar planes personalizados según la situación particular de cada paciente (69).

Asimismo, se recomienda la vinculación a **redes de apoyo comunitarias y asociaciones de pacientes**, ya que proporcionan acompañamiento y herramientas valiosas para afrontar la enfermedad (42). Las organizaciones de defensa de paciente desempeñan un papel importante, ellos pueden concientizar sobre la AME, abogar por un mejor acceso a la atención y el tratamiento y brindar apoyo y recursos a los pacientes y sus familias (69). Además, la educación sobre la enfermedad, su progresión y las opciones de tratamiento disponibles pueden empoderar a los pacientes y sus familias para que tomen decisiones informadas y participen activamente en el manejo de la enfermedad (69).

Adicionalmente, existe una necesidad de desarrollar y probar programas de transición bien estructurados, coordinados y centrados en el paciente, adaptados a las necesidades de los pacientes con AME y sus cuidadores(288). Se ha informado que quienes hacen la transición de los servicios de atención médica pediátrica a la de adultos experimentan dificultades para navegar por un sistema de salud complejo y relacionarse con nuevos especialistas, y a menudo describen la experiencia como "desafiante y aterradora" (289). Por tanto, es fundamental crear un proceso o ruta de transición bien definido para los pacientes con AME, que les permita pasar de la atención pediátrica a la atención para adultos de forma fluida y sin interrupciones. Ver tabla de la conformación del equipo interdisciplinario para el manejo integral de AME-5q en los lineamientos de la pregunta 6.

7.3.7 Pregunta 7

¿Qué estrategias deben considerarse para integrar activamente a las personas con AME, familiares, cuidadores y organizaciones de pacientes, con el fin de

promover la adherencia al tratamiento integral, la participación en la toma de decisiones y la calidad de vida?

De los documentos seleccionados; tres de ellos nos permitieron dar respuesta a la pregunta de educación y apoyo: dos RSL (151, 152) y una revisión de alcance (153).

Para fomentar la adherencia al tratamiento integral, la toma de decisiones y la calidad de vida de las personas con AME, es fundamental un enfoque colaborativo que integre a pacientes, familias y cuidadores como socios activos en todo el proceso de atención (42).

Tras el diagnóstico, la familia debe intentar afrontar y estar preparada si la salud de sus hijos empeora o si deben tomar una decisión compleja relacionada con la medicación o las intervenciones clínicas (288). Como estrategias para la participación activa y el empoderamiento es importante la toma de decisiones compartida. Esta debe garantizar que las familias reciban información comprensible, suficiente y oportuna para participar en decisiones críticas, tanto en el manejo farmacológico como en el no farmacológico. También, se debe brindar información, especialmente sobre instituciones y servicios que pueden beneficiar al niño (290). Para ello, es esencial fomentar procesos de decisión compartida donde se respeten sus valores y creencias. Los equipos interdisciplinarios, incluyendo psicólogos y trabajadores sociales, deben estar presentes para apoyar esta deliberación conjunta (42).

Adicionalmente, cuando se hace diagnóstico de AME, la educación del paciente y de sus cuidadores es un pilar fundamental para el manejo de la enfermedad. Esta información debe ser imparcial y adaptarse al nivel de comprensión y a la cultura de la persona. La información debe abarcar tanto el diagnóstico y el estado funcional actual del paciente como las opciones de cuidados de apoyo disponibles. Los expertos coinciden en que el acceso a recursos de organizaciones de pacientes es vital para una toma de decisiones compartida. Este proceso debe ser guiado por un equipo de profesionales de la salud que colaboren activamente con el paciente y sus cuidadores. Es importante destacar que, después de proporcionar toda la información, se debe dar tiempo suficiente para que el paciente y su familia hagan preguntas y discutan las opciones. En última instancia, las decisiones sobre la atención deben ser el resultado de un

diálogo colaborativo y una elección conjunta entre el paciente, sus cuidadores y su equipo de salud (29).

En el manejo del bienestar psicosocial (153), es crucial comprender la alta carga psicológica que enfrentan los pacientes, quienes lidian con la dependencia (291, 292), la incertidumbre y la sensación de ser diferentes (292). De igual forma, los padres enfrentan un estrés considerable por el diagnóstico, la progresión de la enfermedad de sus hijos y las dificultades financieras y personales (293, 294). Para mitigar este estrés y mejorar la calidad de vida, se deben abordar proactivamente factores de riesgo como la salud mental y física de los cuidadores, los problemas económicos y el impacto del diagnóstico(152). La capacidad de comprensión de los profesionales de la salud respecto a la condición mental de los pacientes y sus familias es un aspecto potencial que puede generar una mejor atención (153).

También, debe dar apoyo al cuidador y la familia (151, 152). Los programas de apoyo deben enfocarse en los efectos negativos más comunes del cuidado, como trastornos del sueño, síntomas físicos y mentales(295), y ajustes en la vida personal y laboral (296, 297). Por ello, se recomienda la evaluación por un profesional de la psicología para los cuidadores principales. El alto nivel de estrés en los padres, acentuado por la falta de apoyo social o la mayor discapacidad del niño, debe ser abordado promoviendo el acceso a redes de apoyo, ofreciendo recursos para el manejo conductual y brindando apoyo diferenciado según el tipo de AME.

Adicionalmente, la calidad de vida de los padres con hijos con AME está directamente ligada al tratamiento que reciben su hijo. Por ello, es fundamental promover activamente intervenciones como la cirugía de columna, el entrenamiento físico y la atención interdisciplinaria, ya que se asocian a resultados positivos en el bienestar de los cuidadores (152). Además, fomentar la participación de los cuidadores en actividades sociales y de ocio es una medida como una medida clave para reducir la carga de cuidado y mejorar el bienestar psicológico (298).

También, se destaca que la participación y el bienestar se precisa como tomar parte en situaciones de la vida real, como trabajar, vivir de forma independientes o mantener relaciones. Para los pacientes adultos, el concepto de bienestar se relaciona directamente con su nivel de participación, autonomía, habilidades y

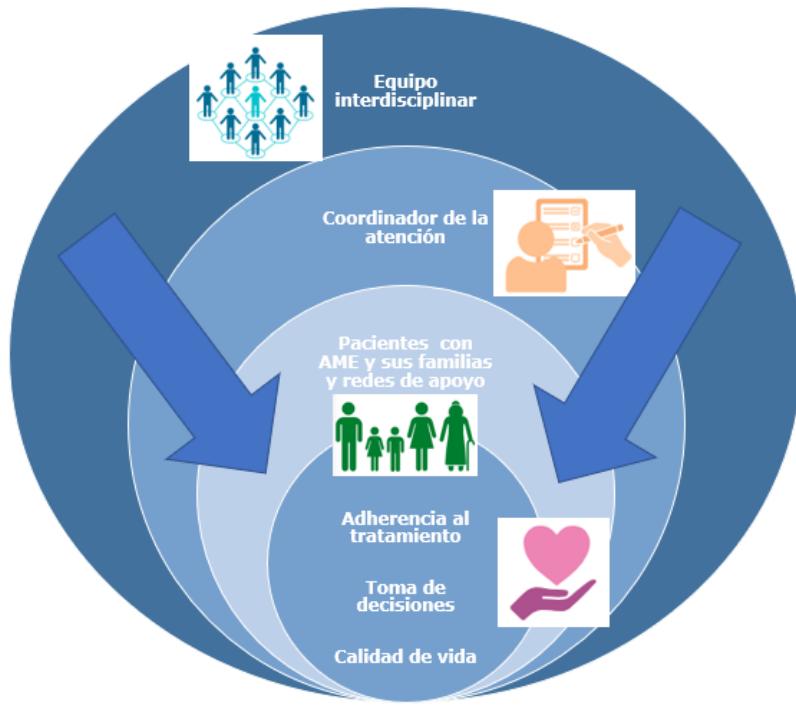
vínculos sociales y no con las características de la enfermedad que padecen. Por tanto, las habilidades motoras, la fatiga y los síntomas de depresión son los principales factores que influyen en la falta de participación en las actividades cotidianas. Aunque la enfermedad puede ser progresiva, aquellos pacientes que llevan muchos años con ventilación mantienen una visión positiva de su calidad vida y sus proyectos vitales, lo que resalta la importancia de otros factores además de la severidad del padecimiento. Desde el punto de vista médico, es importante no solo preservar y optimizar la función motora sino también considerar el impacto de la fatiga y el estado de ánimo del paciente. Abordar estos elementos de manera integral es indispensable para mejorar la calidad de vida de esta población (223).

Dado que la AME es una enfermedad poco común, los expertos recomiendan el acceso a una variedad de recursos comunitarios para apoyar a los pacientes y a sus cuidadores. Estos recursos incluyen (29):

- **Apoyo entre pares:** Se aconseja que las personas con AME y sus cuidadores participen en grupos de apoyo, ya sean presenciales o en línea, para facilitar el aprendizaje continuo sobre el diagnóstico y las opciones de tratamiento.
- **Organizaciones de defensa del paciente:** Estas entidades son consideradas la fuente más confiable de información actualizada y completa sobre la AME. Se sugiere la derivación a estas organizaciones poco después del diagnóstico para un mejor acompañamiento.
- **Apoyo psicológico:** Es fundamental para los cuidadores manejar el impacto emocional del diagnóstico en su salud mental y sus expectativas personales.
- **Programas de seguimiento del desarrollo temprano:** La participación en programas como el "Birth-to-3" en Estados Unidos o las evaluaciones del "Centro de Salud Infantil" en Europa, proporciona tranquilidad y ayuda a identificar necesidades de terapia de forma temprana.

En síntesis, para garantizar adherencia al tratamiento, una toma de decisiones compartida y una mejor calidad de vida, se requiere de una articulación entre el equipo interdisciplinario, el coordinador de la atención y los pacientes con AME, familias y redes de apoyo, ver **Figura 8**.

Figura 8. Articulación de actores para lograr la adherencia al tratamiento, una toma de decisiones compartida y mejorar calidad de vida en AME-5q



Tomado y adaptada: Ropars J, Peudenier S, Genot A, Barnerias C, Espil C. Multidisciplinary approach and psychosocial management of spinal muscular atrophy (SMA). Arch Pediatr. 2020;27(7S):7S45-7S9 (42)

8. Lineamientos

8.1 Pregunta 1

8.1.1 ¿Cuáles son las recomendaciones técnicas y operativas para la búsqueda en asintomáticos y detección temprana de AME, que permiten garantizar una identificación precoz y oportuna?

Búsqueda en asintomáticos

- La búsqueda activa de AME-5q en neonatos asintomáticos debe implementarse de la siguiente forma:
 1. Fase inicial (búsqueda activa de casos) dirigido a población de riesgo, que incluya a recién nacidos con antecedentes familiares positivos (hermanos afectados u otros parientes de primer o segundo grado).
 2. Fase de expansión progresiva en la que se debe priorizar la búsqueda en recién nacidos de territorios con mayor incidencia estimada o mayor concentración de casos reportados de AME (Antioquia, Cundinamarca, Valle del Cauca, Risaralda, Atlántico y Córdoba).
 3. Consideración adicional: El tamizaje poblacional universal deberá contemplarse luego de tener los resultados de una evaluación formal de tecnología y análisis multicriterio para el contexto colombiano, teniendo en cuenta la nueva evidencia que surja y en concordancia con la normatividad vigente para evaluar su factibilidad.

Detección temprana

- Dirigida a población de riesgo con signos clínicos tempranos sugestivos de AME tipo 1 (hipotonía, movimientos limitados, dificultades respiratorias, debilidad del llanto y tos, debilidad en la alimentación y de la deglución, fasciculaciones lingüales y poco control de la cabeza).

- Se recomienda de manera complementaria al tamizaje, que todos los recién nacidos, independientemente de sus antecedentes familiares de AME-5q sean sometidos a una búsqueda activa de signos clínicos sugestivos de la enfermedad durante las valoraciones rutinarias de puerperio y controles de crecimiento y desarrollo.

La búsqueda activa debe incluir, como mínimo, la evaluación de:

Característica	Signos y síntomas
Tono muscular	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de hipotonía generalizada (por ejemplo, caderas en libro abierto) • Signo de la bufanda • Ángulo de extensión del carpo aumentado • Baloteo de manos • Ángulo poplítico aumentado • Ángulo talón oreja aumentado • Ángulo de dorsiflexión del pie aumentado • Baloteo de pies
Reflejos músculo-tendinosos	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia o disminución de reflejos profundos (arreflexia o hiporreflexia).
Fuerza y movilidad espontánea	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad muscular generalizada de predominio proximal evidenciado por restricción o dificultad para ejecutar movimientos antigravitatorios y ausencia de control cefálico.
Presencia de:	<ul style="list-style-type: none"> • Polimioclonus" o "poliminimioclonus" (temblor en manos)
Fasciculaciones lingüales	<ul style="list-style-type: none"> • Por ejemplo, el motivo de consulta puede ser: temblor en la lengua según lo refieren los padres
Funciones bulbares y respiratorias	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para la succión, deglución o respiración, llanto débil.

- La historia clínica dirigida debe contener información relacionada con:
 - Antecedente de hermanos con fallecimiento por causa neuromuscular no esclarecida o diagnóstico confirmado de AME-5q en familiares de primer o segundo grado.
 - Considerar si hay pérdida de habilidades motoras previamente adquiridas.
 - Explorar antecedentes familiares de muertes por dificultad respiratoria severa y cuya causa no fue establecida claramente.

- Si hay antecedentes de extubaciones fallidas, si ha requerido ventilación con presión positiva, si hubo presencia de síndrome de apnea del sueño con mala respuesta a intervenciones ventilatorias, respiración paradójica y tórax en campana.
- Si el paciente ha presentado neumonías a repetición u obstrucción respiratoria que no mejora con el tratamiento farmacológico inicial (también se debe considerar dentro de los diagnósticos diferenciales).
- Ante la identificación de cualquiera de los signos o antecedentes mencionados recientemente debe solicitarse de inmediato la confirmación diagnóstica molecular siguiendo los lineamientos definidos en la sección de diagnóstico de este lineamiento (ver sección diagnóstica).
- Se debe considerar que los padres y/o cuidadores pueden manifestar la presencia de signos como:
 - Las piernas no se mantienen arriba al cambiar el pañal
 - Temblor en manos
 - Temblor en lengua (detectado al momento de alimentar al recién nacido)
- **Consideración especial:** Estos lineamientos deberán estar en línea con la normatividad colombiana vigente, destacando la Resolución 3280 del 2018 y las rutas integrales de atención en salud en ella descritas (RIA para Promoción y Mantenimiento de la Salud y la RIA Materno Perinatal), para la cual deberá brindarse el abordaje allí establecido, para una adecuada atención de la población infantil, al igual que un correcto cuidado preconcepcional, con el propósito de que las mujeres planeen y alcancen su gestación en las mejores condiciones posibles (ver síntesis de evidencia Pregunta 1).

Consideraciones técnicas a tener en cuenta para implementar un programa de tamizaje neonatal

En caso de implementarse un programa de tamizaje neonatal ampliado en Colombia, después de una evaluación de tecnología y análisis multicriterio, este

deberá estar alineado con los estipulado en la normatividad colombiana⁴ vigente que regula el tamizaje neonatal y contemplar las siguientes recomendaciones técnicas derivadas de la revisión de literatura realizada a la fecha de elaboración de este documento y que menciona lo siguiente:

- El tamizaje genético debería incluir una técnica de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) dirigida a la detección de la delección del gen *SMN1*, la cual será utilizada como prueba inicial.

Consideraciones especiales: Se considera importante, que al momento de seleccionar la prueba se evalúen las características operativas de las pruebas disponibles en el mercado, el costo de las mismas, la infraestructura necesaria, la capacitación del personal requerido para el procesamiento de la prueba y las certificaciones con las que debe contar del laboratorio según lo exigido por la normatividad colombiana.

Dado que, al momento de elaborar este informe, la prueba molecular vulnera los principios que se deben considerar para una prueba de tamizaje, es importante tener en cuenta al momento de tomar una decisión poder definir elementos clave como:

- El escenario de interpretación, el cual debe considerar:
 - **Resultado positivo:** Presencia de delección homocigota, en cuyo caso se debería derivar al recién nacido al proceso de diagnóstico.
 - **Resultado negativo:** No presenta delección en gen *SMN1*. En cuyo caso se debería sugerir que el recién nacido entre en vigilancia para aparición de signos y síntomas sugestivos de AME-5q.
 - **Resultado dudoso:** Presencia de mutación heterocigota del gen *SMN1*, en cuyo caso se debería derivar al recién nacido a consulta con un experto clínico en evaluación neuromuscular o a un grupo de

⁴ Esto incluye: Ley 1980 de 2019, Resolución 207 de 2024, Actualización de las Recomendaciones Técnicas y Operativas para Laboratorios de Tamizaje Neonatal. Instituto Nacional De Salud. INS. Junio de 2022, u otros documentos técnicos o normativos que los modifiquen.

especialistas con especialidad en: neuropediatria, medicina física y rehabilitación, genética, quienes ayuden a definir la conducta de confirmación y manejo del paciente.

- Es importante considerar que teniendo en cuenta el escenario de un resultado dudoso, la demanda de consulta puede incrementarse.
- Se debería tener en cuenta que pacientes con resultado positivo en una prueba de qPCR deben ser derivados al proceso diagnóstico para confirmar la delección y establecer el número de copias del gen *SMN2*.
- Debería garantizarse un diagnóstico molecular completo en pacientes con sospecha clínica de AME-5q, incluso si el tamizaje neonatal resulta negativo.
- La muestra para extracción de ADN, requerida para la qPCR, deberá ser a partir de una muestra de sangre seca del talón, recolectada en una tarjeta de papel filtro como parte del tamizaje neonatal rutinario, preferiblemente después de las 48 horas y 1 minuto de vida, siguiendo un protocolo similar al de otras pruebas de tamizaje neonatal.
- Los resultados deberían entregarse con rapidez, idealmente dentro de los 7 días hábiles desde la llegada de la muestra al laboratorio. En caso de obtener un resultado positivo o no concluyente, el servicio de salud debería contactar de inmediato a los padres para obtener una nueva muestra que permita realizar la prueba confirmatoria y derivar al recién nacido a valoración clínica exhaustiva de manera prioritaria, idealmente a un centro de referencia (o quien haga sus veces). Esta valoración temprana es fundamental para detectar y manejar oportunamente posibles manifestaciones clínicas, incluyendo aquellas que requieran intervenciones específicas como el cuidado respiratorio.
- En recién nacidos asintomáticos con una delección homocigota en el exón 7 en el gen *SMN1* y con un número de copias del gen *SMN2* ≥ 4 , se enfatiza la necesidad de proporcionar acceso a control médico idealmente en un centro de referencia (o quien haga sus veces) de manera periódica, para detectar la aparición de signos y síntomas.

Asesoramiento genético y apoyo familiar

Los padres de recién nacidos con diagnóstico confirmado de AME-5q deben recibir asesoramiento genético especializado, preferiblemente en un centro de referencia (o quien haga sus veces). Este proceso debe estar acompañado por un trabajador social, que evalúe el contexto familiar, identifique factores de riesgo y brinde apoyo para acceder a los servicios derivados, incluyendo la planificación familiar.

Consideraciones adicionales: En caso de que el país considere a futuro implementar un programa de tamizaje neonatal para AME-5q se puede consultar la evidencia disponible a la fecha de elaboración de este documento y que se presenta a continuación:

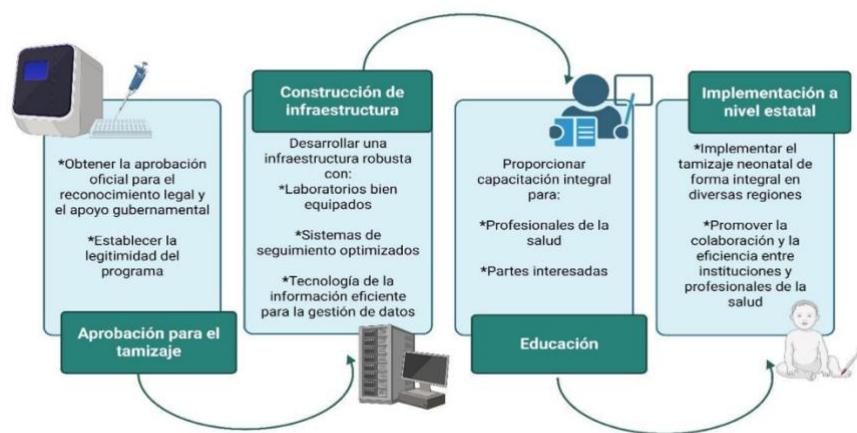
- Se recomienda la evaluación continua del programa de tamizaje neonatal, con revisiones periódicas de algoritmos clínicos y protocolos de laboratorio, de acuerdo con la nueva evidencia científica y la experiencia nacional e internacional.
- Se deben abordar proactivamente los desafíos logísticos y administrativos, incluyendo el transporte de muestras, los problemas de seguros y el reembolso de las terapias.
- Los centros de referencia (o quien haga sus veces) que reciben pacientes derivados del tamizaje deben garantizar atención clínica inmediata y consultas de seguimiento, diagnóstico confirmatorio y presentación de todas las opciones terapéuticas disponibles, apoyo educativo y recursos a cuidadores, incluyendo reuniones de planificación con la familia y coordinación con médicos de atención primaria y otros especialistas. Lo anterior debe estar enmarcado en la normatividad colombiana vigente.
- Respecto a las capacidades de laboratorio se debe garantizar que cuenten con personal capacitado en procesamiento e interpretación de resultados de pruebas genéticas y moleculares, protocolos estandarizados de manejo y control de calidad interno, certificación según normatividad colombiana y de ser posible, acreditaciones internacionales.
- Se recomienda cooperación estrecha entre laboratorios de tamizaje y los centros de referencia (o quien haga sus veces).

Organización del programa

En caso de implementarse un programa de tamizaje neonatal para AME y basado en la evidencia disponible consultada a la fecha de elaboración de este documento y considerando que:

El tamizaje neonatal para la AME es una estrategia eficaz para detectar a los pacientes en fase presintomática o en etapas muy tempranas de la enfermedad, lo que permitiría un inicio oportuno del tratamiento y mejora sustancial del pronóstico. Se recomienda establecer una estructura nacional de gobernanza clara, que asegure la participación de actores clave, incluidos el Ministerio de Salud y Protección Social, los laboratorios de referencia, las EAPB, las Instituciones Prestadoras de Salud (IPS), las sociedades científicas, la academia y las asociaciones de pacientes y/o aquellos actores o instituciones que defina el estado colombiano, ver figura de fases de implementación del tamizaje neonatal para AME-5q.

Fases de implementación del tamizaje neonatal para AME-5q



Fuente: Tomado, traducido y adaptado de: Romanelli Tavares VL, Mendonca RH, Toledo MS, Hadachi SM, Grindler CM, Zanoteli E, et al. Integrated Approaches and Practical Recommendations

El tamizaje debería realizarse en el marco de un **programa oficial de tamizaje neonatal**, bajo la normatividad colombiana establecida y considerando:

- 1. Notificación y notificación temprana:** se debe contar con un proceso bien definido para notificar a los cuidadores de recién nacidos

y coordinar la primera consulta inmediatamente después de la identificación de AME-5q mediante el tamizaje neonatal.

2. **Tiempo al tratamiento:** es fundamental establecer un protocolo para evitar demoras en el inicio del tratamiento, asegurando que se administre lo antes posible.
3. **Derivación a centros especializados:** deben existir rutas definidas para garantizar la atención inmediata de referencia en centros de enfermedades neuromusculares.
4. **Equipo multidisciplinario:** integración de neuropediatria, medicina física y rehabilitación, genética médica, fisioterapia, neumología, nutrición, psicología y trabajo social (*para ampliar información sobre estos equipos profesionales, remitirse al apartado que responde a la pregunta número 6 de estos lineamientos*).
5. **Gestión administrativa y financiera:** se necesita un sistema eficiente para gestionar los aspectos financieros del tratamiento, incluyendo la determinación de la cobertura, el costo y el proceso de reembolso.

8.2 Pregunta 2

- 8.2.1 ¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben ser considerados para la sospecha diagnóstica, confirmación y clasificación clínica, fenotípica y funcional de la AME con el fin de realizar un diagnóstico oportuno?

Diagnóstico clínico

El diagnóstico clínico de la AME se basa en la anamnesis, la descripción actual de los síntomas por parte del paciente o los padres y los hallazgos clínicos. La evaluación clínica es esencial para identificar a los recién nacidos con AME-5q, especialmente aquellos que parecen asintomáticos o con síntomas mínimos. Esta evaluación es de suma importancia en los primeros días de vida, donde los recién nacidos pueden mostrar problemas respiratorios.

- Se recomienda que todos los recién nacidos con o sin antecedentes familiares de AME-5q sean sometidos a una búsqueda activa de signos clínicos sugestivos de la enfermedad durante las valoraciones rutinarias de puerperio y controles de crecimiento y desarrollo.
- El examen clínico debe incluir como mínimo la evaluación de:

Característica	Signos y síntomas
Tono muscular	<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de hipotonía generalizada (por ejemplo, caderas en libro abierto) • Signo de la bufanda • Ángulo de extensión del carpo aumentado, • Baloteo de manos • Ángulo poplítico aumentado • Ángulo talón oreja aumentado • Ángulo de dorsiflexión del pie aumentado, • Baloteo de pies
Reflejos musculotendinosos	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia o disminución de reflejos profundos (arreflexia o hiporreflexia)
Fuerza y movilidad espontánea:	<ul style="list-style-type: none"> • Debilidad muscular generalizada de predominio proximal evidenciado por restricción o dificultad para ejecutar movimientos antigravitatorios y ausencia de controlcefálico.
Presencia de	<ul style="list-style-type: none"> • "Polimioclonus" o "poliminimioclonus" (temblor en manos)
Fasciculaciones linguales	<ul style="list-style-type: none"> • Por ejemplo, el motivo de consulta puede ser: temblor en la lengua según lo refieren los padres
Funciones bulbares y respiratorias	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultad para la succión, deglución o respiración, llanto débil

- En los pacientes que logran marcha se observan alteraciones de la misma tales como el signo de Trendelenburg, caídas frecuentes, dificultad para subir o bajar escaleras.
- La anamnesis dirigida debe explorar información relacionada con:
 - Antecedente de hermanos con fallecimiento por causa neuromuscular no esclarecida o diagnóstico confirmado de AME-5q en familiares de primer o segundo grado.
 - Considerar si hay pérdida de habilidades motoras previamente adquiridas.

- Explorar antecedentes familiares de muerte por dificultad respiratoria severa y cuya causa no fue establecida claramente.
- Si hay antecedentes de extubaciones fallidas, si ha requerido ventilación con presión positiva, si hubo presencia de síndrome de apnea del sueño con mala respuesta a intervenciones ventilatorias, respiración paradójica y tórax en campana.
- Si el paciente ha presentado neumonías a repetición u obstrucción respiratoria que no mejora con el tratamiento farmacológico inicial (también se debe considerar dentro de los diagnósticos diferenciales).
- **Interrogar y considerar la presencia de signos que sugieren una AME-5q tipo 0:** antecedente de disminución de movimientos intrauterinos, anomalías cardíacas y cuadriparexia.

Ante la identificación de cualquiera de estos signos o antecedentes, se debe remitir de inmediato al recién nacido a un centro de referencia, o especializado en enfermedades neuromusculares, o a un pediatra o neonatólogo para valoración clínica prioritaria.

Clasificación clínica

- En recién nacidos con signos o sospecha en la evaluación médica general, se deben realizar la evaluación clínica prioritaria y específica por pediatría o neonatología en búsqueda de signos y síntomas. Son síntomas y signos clínicos característicos según el tipo de AME:

Tipo	Signos y síntomas
AME tipo 0	<ul style="list-style-type: none"> • Se manifiesta desde la fase intrauterina hasta al séptimo día de vida • Artrogrirosis múltiple congénita • Insuficiencia respiratoria directa postnatal
AME tipo 1	<ul style="list-style-type: none"> • Los síntomas inician desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad • Hipotonía muscular pronunciada • Debilidad muscular acentuada en la parte proximal con énfasis en las extremidades inferiores • Los músculos faciales están en gran parte no afectados • Fasciculaciones lingüales • Temblores e insuficiencia respiratoria con respiración paradójica • Los pacientes no logran sentarse • No logran control del tono troncular o axial
AME tipo 2	<ul style="list-style-type: none"> • Los síntomas inician entre los 6 y los 18 meses • Aprende a sentarse sin ayuda, pero no es posible caminar sin ayuda

Tipo	Signos y síntomas
	<ul style="list-style-type: none"> Retraso en el desarrollo motor, alteraciones en el desarrollo motor grueso, temblor fino de las manos, tos débil, contracturas articulares y escoliosis Arreflexia Disfagia Compromiso pulmonar restrictivo "Polimioclonus" o "poliminimioclonus" (temblor en manos)
AME tipo 3	<ul style="list-style-type: none"> AME 3a inicio entre los 18 meses a los 3 años, la esperanza de vida no está significativamente restringida. AME 3b inicio desde los 3 años hasta los 21 años, la esperanza de vida no se ve reducida de forma significativa restringida. Se puede presentar dificultad para levantarse del piso La CPK se pueden encontrar elevada, generalmente con valores por debajo de 1000 U/L o mcg/L El curso es más leve y muy variable, aproximadamente el 50% pierde la capacidad de caminar a lo largo de la enfermedad. Presencia de polimioclonias
AME tipo 4	<ul style="list-style-type: none"> Se manifiesta solo en la edad adulta Los síntomas clínicos son en su mayoría los mismos que los descritos en el tipo 3

Diagnóstico genético

- Si existe sospecha clínica de la presencia de AME-5q, se debe realizar inmediatamente un diagnóstico genético molecular. La determinación exacta del número de copias del gen SMN1 y SMN2 (exones 7 y 8) debe realizarse mediante métodos cuantitativos; actualmente, el método de referencia es el análisis MLPA.
- La técnica MLPA es un método fiable para detectar delecciones en exones específicos del gen SMN1, en particular los exones 7 y 8. También, la MLPA se utiliza para determinar el número de copias del gen SMN2, que es un gen relacionado con la gravedad de la AME.
- Si se sospecha AME-5q y se detecta una sola copia del gen SMN1 (hay presencia de delección heterocigota), se debe realizar secuenciación del gen SMN1 para detectar o descartar una variante patogénica en la secuencia de dicho gen (Sanger o NGS). Metodológicamente, debe garantizarse que, a pesar de la alta homología entre los genes *SMN1* y *SMN2*, la sensibilidad

de la detección de variantes en el gen *SMN1* no se vea reducida y que una variante pueda asignarse claramente a los genes *SMN1* o *SMN2*.

- En caso de que se presenten casos atípicos, donde los individuos muestran síntomas clínicos de AME, pero no se detecta ninguna delección del gen *SMN1* (especialmente en casos de padres consanguíneos), es necesario realizar secuenciación de toda la región codificante del gen *SMN1* y de las regiones de empalme situadas en la unión intrón-exón (Sanger o NGS). Esta búsqueda tiene por objeto identificar variantes patógenas a pequeña escala en uno o ambos alelos que podrían no detectarse con la técnica MLPA.
- Se debe realizar la confirmación de la variante patogénica bialélica en el gen *SMN1*, dado que su presencia es esencial para establecer un diagnóstico genético de la AME-5q.
- En los casos en que los individuos presentan síntomas clínicos de AME-5q, pero no se detecta ninguna delección en el gen *SMN1* y/o la secuenciación de toda la región codificante del gen *SMN1* parece normal, es importante investigar otras posibles causas neuromusculares.
- El estudio genético del gen *SMN2* cuando haya entre 4 y 6 copias, es importante dado que puede detectar la variante c.859G>C en el exón 7 del gen *SMN2* o heterocigosis compuesta por delección del exón 7 y una variante intragénica del gen *SMN1*.
- Los padres de niños y adultos con AME-5q confirmada mediante pruebas genéticas moleculares deben recibir asesoramiento genético.

Consideraciones adicionales

- Una vez el paciente ha sido confirmado con AME-5q, se debe notificar al SIVIGILA de acuerdo con lo establecido en el “Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Enfermedades huérfanas – raras”⁵ o el documento que esté vigente para tal fin.

⁵Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Enfermedades huérfanas – raras. Versión 6. [Internet] 2024. <https://doi.org/10.33610/BQUEU2017>

- Es importante que los laboratorios que realicen las pruebas de diagnóstico y confirmación, cuenten con personal capacitado para el procesamiento de las muestras e interpretación de resultados, con protocolos estandarizados de manejo, programas de control de calidad interno y que estén certificados bajo la normatividad colombiana vigente y de ser posible, acreditación internacional.

8.3 Pregunta 3

8.3.1 ¿Cuáles alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben considerarse en la AME y en cada subtipo de AME, incluyendo criterios de inicio, priorización, continuación, suspensión, modificación o cambio para guiar la elección más adecuada según perfil del paciente?

1. Alternativas terapéuticas farmacológicas

Aspectos generales

- El tratamiento con fármacos modificadores de la AME-5q se debe iniciar ante la presencia de pruebas diagnósticas positivas, con o sin síntomas clínicos y bajo el concepto de un equipo experto en enfermedades neuromusculares que incluya: neurología de adultos o neuropediatría, fisiatría, médico genetista y neumólogo.
- Se debe evaluar de manera individual cada caso de AME-5q para definir el inicio de terapias modificadoras, considerando la evolución clínica, la edad, el número de copias del gen *SMN2* y las indicaciones de uso de medicamentos autorizados en Colombia.
- Cualquier decisión relacionada con el uso del tratamiento (inicio, modificación o suspensión), debe valorarse siempre los beneficios, riesgos (seguridad y efectos secundarios), las indicaciones aprobadas, expectativas y aspectos contextuales del paciente y su red de apoyo, y las características o requerimientos del seguimiento.
- No se recomienda el uso simultáneo de terapias modificadoras de la enfermedad para la AME-5q.

- Ante la falta de evidencia sobre la eficacia a largo plazo, es importante hacer seguimiento a los pacientes conforme se dictó en este lineamiento, teniendo en consideración la aparición de signos y síntomas que sugieran riesgo para el paciente, así como determinar la continuidad del tratamiento conforme aparezca nueva evidencia. En todos los casos, este seguimiento debe considerar las condiciones individuales de cada paciente.
- Se recomienda que la actualización de la evidencia se realice de manera periódica y en función de la disponibilidad de nueva información científica relevante, de la aparición de tecnologías emergentes o de cambios en la normativa nacional.

Consideraciones especiales

- En recién nacidos asintomáticos con delección homocigótica en el gen *SMN1* y con un número ≥ 4 copias del gen *SMN2* detectados por tamizaje, evaluar el inicio temprano de tratamiento farmacológico tras el resultado positivo, considerando la evidencia emergente sobre el uso del medicamento, siempre en concordancia con la indicación Invima vigente.
- Es fundamental considerar tanto la evolución clínica individual como las indicaciones regulatorias vigentes para cada una de las tecnologías disponibles, de acuerdo con la normativa del INVIMA y la evidencia científica disponible (incluyendo guías de práctica clínica, lineamientos, protocolos, consensos y otros estudios relevantes). La toma de decisiones debe realizarse de forma compartida entre el equipo de salud y la familia, priorizando el bienestar del paciente y el acceso oportuno a intervenciones potencialmente modificadoras del curso de la enfermedad.

Nusinersen

Para el uso de nusinersen se debe considerar lo siguiente:

- El paciente debe estar sin ventilación mecánica invasiva permanente (16 o más horas por día durante 21 días consecutivos en ausencia de infección aguda reversible), ni necesidad de traqueotomía al inicio del tratamiento farmacológico.
- En pacientes con antecedente de cirugía de fijación espinal por escoliosis, se debe evaluar la factibilidad y seguridad de la administración intratecal

de nusinersen, considerando las condiciones anatómicas y los riesgos del procedimiento. La decisión deberá ser tomada por el grupo interdisciplinario tratante, documentando el análisis de riesgo-beneficio y explorando, de ser necesario, alternativas de abordaje.

- El paciente no debe tener contracturas severas que, en juicio del equipo interdisciplinario médico tratante, impidan la medición de los hitos motores.
- Para la aplicación de nusinersen debe tenerse en cuenta:

Principio activo	Nusinersen
Indicación INVIMA	Está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: tipo 1 (werdning-hoffman) en menores de 6 meses o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años. No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.
Vía de administración	Vía intratecal mediante punción lumbar.
Dosis	Dosis recomendada = 12mg (5 ml) por administración. Inicia con 4 dosis de carga los días 0, 14, 28 y 63 días. Luego 1 dosis de mantenimiento cada 4 meses.
Consideraciones para suministro del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> Para la administración, se debe considerar la sedación y técnica de imágenes para guiar la terapia. Extraer 5 ml de líquido cefalorraquídeo antes de la administración y administrar con inyección en bolo intratecal y aguja de anestesia espinal por 1 - 3 minutos. Si se olvida la dosis de carga, se debe administrar teniendo en cuenta al menos 14 días entre dosis y continuar con el esquema normal. Si se olvida la dosis de mantenimiento, se debe administrar lo antes posible y continuar cada 4 meses. En caso de una dosis perdida, debe administrarse lo antes posible. Si la omisión es prolongada (ocho meses o más), podría requerir dosificación adicional.

Principio activo	Nusinersen
	<ul style="list-style-type: none"> Para iniciar o cambiar el medicamento en personas con AME-5q que no han sido diagnosticados recientemente, es importante considerar el estado clínico actual del paciente y evaluar las comorbilidades, anatomía compleja de la columna vertebral y/o la disminución de la función después de un tratamiento previo. Se debe considerar que los pacientes con deterioro motor y respiratorio grave pueden tener una menor respuesta al tratamiento con nusinersen, debido a la gravedad de la enfermedad, la pérdida irreversible de neuronas motoras y las complicaciones asociadas. En pacientes con riesgo de administración intratecal, incluida la hipertensión intracraneal, hidrocefalia y disrafismo espinal, está contraindicada la administración repetida de nusinersen. En personas con escoliosis severa o con antecedentes de cirugía en la columna vertebral, la aplicación de nusinersen se debe llevar a cabo por un profesional de la salud con experiencia. Asimismo, podría requerir el apoyo de técnicas de imagen, como ecografía, tomografía o fluoroscopia, para asegurar que el medicamento se administre de forma segura y precisa. Para cargas iniciales: una semana antes de la aplicación se deben realizar: medición de proteínas totales en orina, hemograma y creatinina. Para las cargas de mantenimiento: se deben realizar medición de proteínas totales en orina, hemograma y creatinina cada 4 meses.

Consideración especial: En pacientes presintomáticos, considerar la evidencia emergente sobre el uso del medicamento, siempre en concordancia con la indicación INVIMA vigente.

- Para la evaluación y definición del estado basal y del seguimiento, se deben aplicar instrumentos para valoración de hitos motores de acuerdo con la edad y tipo de enfermedad, ver la **Tabla 22**:

Tabla 22. Escalas para la valoración de hitos motores

Tipo de AME	Edad	Escala recomendada
Tipo 1	Menores de 2 años.	CHOP-INTEND
	Niños desde los 2 meses.	HINE2

Tipo de AME	Edad	Escala recomendada
Tipo 2 y 3	Lactantes hasta los 24 meses.	HINE2
	Válida a partir de los 24 meses de edad. Pacientes pediátricos y adultos, ambulantes o no ambulantes.	HFMSE
	Niños desde los 30 meses de edad hasta la edad adulta.	RULM
	Pediátricos y adultos ambulantes.	6MWT
	A partir de los 6 años (estado madurativo que acata comandos).	Otras: La función respiratoria, la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1); el flujo máximo de tos (PCF) y la presión inspiratoria nasal (SNIP).

Fuente: elaboración propia a partir de la síntesis de evidencia. **Nota:** Es importante continuar el seguimiento con las mismas escalas utilizadas al inicio de tratamiento, independiente de la edad.

CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; **HINE-2:** Hammersmith Infant Neurological Examination, Module 2; **HFMSE:** Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; **RULM:** Revised Upper Limb Module"; **6MWT:** 6-Minute Walk Test.

- Se deberán emplear siempre las mismas escalas en las visitas de seguimiento, las cuales idealmente se deben aplicar como mínimo cada cuatro meses, ver en la **Tabla 23**:

Tabla 23. Escalas para evaluación inicial en candidatos para uso de nusinersen

Tipo de AME	Características del paciente	Escala de valoración	Criterios de éxito de la respuesta
Tipo 1	Pacientes con debilidad y gran dificultad para realizar movimientos antigravedad.	CHOP-INTEND	Estabilización, cualquier ganancia o cambio positivo en la escala. En caso de perdidas, que no sean mayores a 4 puntos.
	Niños desde los 2 meses, con extrema debilidad. Inicio de los síntomas antes de los 6 meses.	HINE2	Estabilización o un cambio positivo. Si hay una disminución, que sea de menos de 2 en capacidad de pateo o menos de 1 en otras puntuaciones, excluyendo el agarre voluntario.

Tipo de AME	Características del paciente	Escala de valoración	Criterios de éxito de la respuesta
Tipo 2 y 3	Lactantes hasta los 24 meses, con extrema debilidad.	HINE2	Estabilización o un cambio positivo. Si hay una disminución, que sea de menos de 2 en capacidad de pateo o menos de 1 en otras puntuaciones, excluyendo el agarre voluntario.
	Válida a partir de los 24 meses de edad. Niños capaces de un mayor rendimiento motor que los niños clasificados clásicamente como con AME tipo 1. Pacientes pediátricos y adultos, ambulantes o no ambulantes.	HFMSE	Estabilización o cualquier cambio positivo en la capacidad para sentarse, girar, gatear, estar de pie, arrodillarse, saltar y subir escaleras. En general, ganancias o cambios positivos en la motricidad gruesa. Una pérdida que no supere más de 3 puntos en dos mediciones consecutivas.
	Niños desde los 30 meses de edad hasta la edad adulta. Incluso en los niños más débiles a los que no se les puede evaluar la función motora gruesa.	RULM	Estabilización o cualquier cambio positivo.
	Pediátricos y adultos ambulantes.	6MWT	Estabilización o cualquier cambio positivo.

Fuente: elaboración propia a partir de la síntesis de evidencia. **Nota:** Es importante continuar el seguimiento con las mismas escalas utilizadas al inicio de tratamiento, independiente de la edad.

CHOP-INTEND: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders;

HINE-2: Hammersmith Infant Neurological Examination, Module 2; **HFMSE:** Hammersmith

Functional Motor Scale Expanded; **RULM:** Revised Upper Limb Module"; **6MWT:** 6-Minute Walk

Test.

Risdiplam

Para el uso de risdiplam se debe tener las siguientes consideraciones presentadas en la Tabla 24:

Tabla 24. Consideraciones para el uso de risdiplam

Principio activo	Risdiplam
Indicación INVIMA	<p>Está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen <i>SMN2</i> y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 25 años de edad. No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.</p> <p>En todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.</p>
Vía de administración	Vía oral.
Dosis	<p>La dosis diaria es de acuerdo con la edad y el peso corporal.</p> <p>< 2 meses de edad = 0,15 mg/kg 2 meses a < 2 años = 0,20 mg/Kg ≥ 2 años (< 20 kg) = 0,25 mg/kg ≥ 2 años (≥ 20 kg) = 0,5 mg/kg</p> <p>No se ha estudiado el tratamiento con una dosis diaria superior a 5 mg.</p> <p>Se dispone de datos limitados posteriores a la autorización de comercialización obtenidos en lactantes menores de 16 días.</p>
Consideraciones especiales	<ul style="list-style-type: none"> • El polvo para solución oral se debe administrar por sonda nasogástrica, previo lavado con 10-20 ml de agua. • Se toma vía oral una vez al día, con o sin alimentos y aproximadamente a la misma hora y usando una jeringa oral reutilizable, sin mezclarlo con leche líquida o en polvo. • Una vez se extraiga la dosis con la jeringa se debe tomar inmediatamente, ya que si pasan 5 minutos se debe desechar y preparar una nueva dosis. • Tomar aproximadamente 15 ml de agua luego de la dosis del medicamento, para asegurar la dosis administrada. • Una vez reconstituida la solución, se debe almacenar en nevera entre 2-8°C x 64 días, luego desechar. • Si el medicamento entra en contacto con la piel, se debe lavar con agua y jabón.

- Para la evaluación y definición del estado basal y del seguimiento, se deben aplicar instrumentos para valoración de hitos motores de acuerdo con la edad y tipo de enfermedad, ver la **Tabla 25**:

Tabla 25. Escalas recomendadas para valoración de hitos motores de acuerdo con la edad y tipo de enfermedad

Tipo de AME	Edad	Escala recomendada
1	Pacientes con inicio temprano de la enfermedad (hasta los 2 años).	CHOP-INTEND BSID-III. Ítem 22 HINE-2
2 y 3	Preferida en personas más jóvenes, especialmente de 2 a 5 años, y en personas no ambulantes con AME tipos 2 o 3, con edad entre 2-25 años.	MFM*
	Edad: 2-25 años.	HFMSE
	Edad: 2-25 años. Ambulantes o no ambulantes.	RULM
	Edad: 5-25 años. Deambulantes.	6MWT
	2-25 años.	SMAIS

*Se puede emplear la versión 20 o la 32 de acuerdo con la edad o al desarrollo madurativo del paciente.

Fuente: elaboración propia a partir de la síntesis de evidencia. **Nota:** Es importante continuar el seguimiento con las mismas escalas utilizadas al inicio de tratamiento, independiente de la edad. **CHOP-INTEND:** Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; **BSID-III:** Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition, 22 Items; **HINE-2:** Hammersmith Infant Neurological Examination, Module 2; **MFM:** Motor Function Measure; **HFMSE:** Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; **RULM:** Revised Upper Limb Module"; **6MWT:** 6-Minute Walk Test; **SMAIS:** Spinal Muscular Atrophy Independence Scale.

- Se deberán emplear siempre las mismas escalas en las visitas de seguimiento, las cuales, idealmente se deben aplicar como mínimo cada seis meses, ver la siguiente:

Escalas para uso en tratamiento con risdiplam

Tipo de AME	Características del paciente	Escala de evaluación	Criterio de éxito de la respuesta
1	Pacientes con inicio temprano de la enfermedad.	CHOP-INTEND	Aumento de al menos 4 puntos.
		BSID-III. ÍTEM 22	Sentados sin apoyo durante al menos 5 segundos después de 12 meses desde el inicio del tratamiento medido según el ítem 22.
		HINE-2	Mejora, ganancia o estabilización de algunos hitos del desarrollo motor.

Tipo de AME	Características del paciente	Escala de evaluación	Criterio de éxito de la respuesta
2 y 3	Preferida en personas más jóvenes, especialmente de 2 a 5 años, y en personas no ambulantes con AME tipos 2 o 3, con edad entre 2-25 años.	MFM 32	Algún cambio positivo en el puntaje total a los 12 meses de iniciado el tratamiento o desde la última evaluación previa.
	Edad: 2-25 años	HFMSE	Algún cambio positivo en el puntaje total a los 12 meses de iniciado el tratamiento o desde la última evaluación previa.
	Edad: 2-25 años. Ambulantes o no ambulantes. Músculos de miembro superior con funcionalidad variable.	RULM	Algún cambio positivo en el puntaje total a los 12 meses de iniciado el tratamiento o desde la última evaluación previa.
	Edad: 5-25 años. Deambulantes.	6MWT	Cualquier aumento en la puntuación a partir de los 12 meses de tratamiento o desde la evaluación inmediatamente anterior.
	Pacientes pediátricos con logro de algunos hitos del desarrollo motor. En adultos: capacidad de habla.	SMAIS	Escala de independencia de la AME informada por el cuidador (nueva herramienta que ha sido validada durante el desarrollo de risdiplam). Se considera éxito algún cambio después del mes 12 con respecto al valor inicial en la puntuación total.

Fuente: elaboración propia a partir de la síntesis de evidencia. **Nota:** Es importante continuar el seguimiento con las mismas escalas utilizadas al inicio de tratamiento, independiente de la edad. **CHOP-INTEND:** Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; **BSID-III Items 22:** Bayley Scales of Infant and Toddler Development, third edition, 22 Items; **HINE-2:** Hammersmith Infant Neurological Examination, Module 2; **MFM:** Motor Function Measure; **HFMSE:** Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; **RULM:** Revised Upper Limb Module"; **6MWT:** 6-Minute Walk Test; **SMAIS:** Spinal Muscular Atrophy Independence Scale.

Consideraciones especiales

- En pacientes presintomáticos con 1 a 4 copias del gen *SMN2*, considerar la evidencia emergente sobre posibles beneficios de la terapia, revisando continuamente nueva información y considerando su uso de acuerdo con las indicaciones aprobadas por INVIMA.

- La decisión de inicio o continuidad del tratamiento debe considerar la gravedad de la enfermedad, la pérdida irreversible de neuronas motoras y las complicaciones asociadas, en el marco de una valoración interdisciplinaria y de la toma de decisiones compartida con la familia. En personas con AME que presentan deterioro motor y compromiso respiratorio grave, se debe reconocer que las expectativas frente a los beneficios del tratamiento con risdiplam son menores.
- Aunque la indicación aprobada por el INVIMA para risdiplam contempla su uso en pacientes con diagnóstico clínico de AME tipos 1, 2 o 3 hasta los 25 años de edad, algunos estudios han comenzado a explorar su aplicación en personas de otras edades. En este contexto, es recomendable mantener una revisión continua de la evidencia científica emergente, sin perder de vista que su uso debe estar estrictamente alineado con las indicaciones autorizadas por el INVIMA.

Onasemnogene abeparvovec

Principio activo	Onasemnogene abeparvovec
Indicación INVIMA	<p>Está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con atrofia muscular espinal (AME) con mutaciones bialélicas en el gen de la motoneurona de supervivencia 1 (<i>SMN1</i>).</p> <p>Limitaciones de uso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la administración repetida. • No se ha evaluado el uso en personas con AME avanzada (por ejemplo, parálisis completa de las extremidades, dependencia permanente del ventilador).
Vía de administración	Vía intravenosa.
Dosis	<ul style="list-style-type: none"> • La dosis del medicamento se basa en una dosis nominal de 1.1×10^{14} vg/kg, la cual depende del peso corporal, por ello los viales están disponibles con volúmenes extraíbles entre 5.5 a 8.3 ml, los cuales corresponden a dosis en genomas vectoriales (vg). • Por ejemplo, pesos entre 2,6 – 3,0 Kg requieren un volumen de 16.5 ml que corresponde a 3.3×10^{14} vg y pesos entre 20,6 – 21,0 Kg requieren un volumen de 115.5 ml = 2.31×10^{15} genomas vectoriales. • Administración en única dosis a través de perfusión intravenosa de aproximadamente 60 minutos. Nunca administración intravenosa rápida o en bolo.

Principio activo	Onasemnogene abeparvovec
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> La administración del medicamento debe ser iniciado y supervisado en centros médicos por un médico con experiencia en el manejo de personas con AME. Antes del inicio del medicamento, realizar pruebas de laboratorio, tales como: anticuerpos anti-AAV9, función hepática [Alanina aminotransferasa (ALT), Aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina, albúmina, Tiempo de protrombiana (TP), Tiempo de tromboplastina parcial (TPT) e Estandarización del tiempo de protrombiana (INR)], creatinina, recuento sanguíneo (hemoglobina y recuento de plaquetas) y troponina I. Antes de la perfusión el paciente debe estar estable en su condición de salud (hidratación, nutrición adecuada y sin infecciones). Es recomendable inmunomodulación con corticoides 24 horas antes de la perfusión para reducir la respuesta inmunitaria.

Dosificación onasemnogene abeparvovec

Rango de peso del paciente (kg)	Dosis (vg)	Volumen total de dosis* (ml)
2,6 – 3,0	$3,3 \times 10^{14}$	16,5
3,1 – 3,5	$3,9 \times 10^{14}$	19,3
3,6 – 4,0	$4,4 \times 10^{14}$	22,0
4,1 – 4,5	$5,0 \times 10^{14}$	24,8
4,6 – 5,0	$5,5 \times 10^{14}$	27,5
5,1 – 5,5	$6,1 \times 10^{14}$	30,3
5,6 – 6,0	$6,6 \times 10^{14}$	33,0
6,1 – 6,5	$7,2 \times 10^{14}$	35,8
6,6 – 7,0	$7,7 \times 10^{14}$	38,5
7,1 – 7,5	$8,3 \times 10^{14}$	41,3
7,6 – 8,0	$8,8 \times 10^{14}$	44,0
8,1 – 8,5	$9,4 \times 10^{14}$	46,8
8,6 – 9,0	$9,9 \times 10^{14}$	49,5
9,1 – 9,5	$1,05 \times 10^{15}$	52,3
9,6 – 10,0	$1,10 \times 10^{15}$	55,0
10,1 – 10,5	$1,16 \times 10^{15}$	57,8
10,6 – 11,0	$1,21 \times 10^{15}$	60,5
11,1 – 11,5	$1,27 \times 10^{15}$	63,3
11,6 – 12,0	$1,32 \times 10^{15}$	66,0
12,1 – 12,5	$1,38 \times 10^{15}$	68,8
12,6 – 13,0	$1,43 \times 10^{15}$	71,5
13,1 – 13,5	$1,49 \times 10^{15}$	74,3

Rango de peso del paciente (kg)	Dosis (vg)	Volumen total de dosis* (ml)
13,6 – 14,0	$1,54 \times 10^{15}$	77,0
14,1 – 14,5	$1,60 \times 10^{15}$	79,8
14,6 – 15,0	$1,65 \times 10^{15}$	82,5
15,1 – 15,5	$1,71 \times 10^{15}$	85,3
15,6 – 16,0	$1,76 \times 10^{15}$	88,0
16,1 – 16,5	$1,82 \times 10^{15}$	90,8
16,6 – 17,0	$1,87 \times 10^{15}$	93,5
17,1 – 17,5	$1,93 \times 10^{15}$	96,3
17,6 – 18,0	$1,98 \times 10^{15}$	99,0
18,1 – 18,5	$2,04 \times 10^{15}$	101,8
18,6 – 19,0	$2,09 \times 10^{15}$	104,5
19,1 – 19,5	$2,15 \times 10^{15}$	107,3
19,6 – 20,0	$2,20 \times 10^{15}$	110,0
20,1 – 20,5	$2,26 \times 10^{15}$	112,8
20,6 – 21,0	$2,31 \times 10^{15}$	115,5

Fuente: ficha técnica. *Nota: La cantidad de viales por kit y la cantidad necesaria de kits dependen del peso. El volumen de la dosis se calcula utilizando el límite superior del rango de peso del paciente. **Kg:** Kilogramos; **Vg:** Genomas vectoriales; **ml=** Mililitros.

- Teniendo en cuenta la evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), los pacientes que son candidatos a recibir terapia génica con onasemnogene abeparvovec son personas con AME tipo 1 que cumplan las siguientes condiciones:
 - Diagnóstico genético confirmado: basado en análisis de mutaciones genéticas con mutaciones bialélicas en gen *SMN1* (deleción o mutaciones puntuales) y una a tres copias del gen *SMN2* (incluida la mutación conocida del modificador del gen *SMN2* (c.859G>C).
 - Edad al momento de la infusión:
 - ≤ 24 meses (720 días) en pacientes sintomáticos.
 - Pacientes presintomáticos con diagnóstico genético confirmado para AME-5q con una a tres copias de *SMN2*.
 - Peso y talla: Peso ≥ 2 kg y no por debajo del 3er percentil para la edad según curvas de la OMS. No usar en un peso mayor a 21 kg.
 - Evaluación de deglución: capacidad de tolerar líquidos.

- Función respiratoria aceptable: saturación de O₂ ≥ 95% (o ≥ 90% en altitudes >1000 metros) sin soporte ventilatorio.
 - Vacunas infantiles al día. Las vacunas estacionales, que incluyen profilaxis con medicamentos aprobados en el país para prevenir las infecciones por el virus respiratorio sincitial (VRS).
 - Padre(s)/tutor(es) legal(es) dispuesto(s) y capaz(es) de completar el proceso de consentimiento informado y cumplir con los procedimientos para la aplicación y seguimiento del paciente.
- Teniendo en cuenta la evidencia proveniente de ECAs, los pacientes que **no son candidatos** a la terapia génica con onasemnogene abeparvovec son aquellos quienes tengan:
- Soporte ventilatorio con:
 - Ventilación invasiva (traqueostomía).
 - Ventilación no invasiva ≥12–16 h/día en las 2 semanas previas.
 - Alteraciones respiratorias: saturación de O₂ <95–96% al momento del tamizaje.
 - Problemas de alimentación: aspiración en prueba de deglución o incapacidad para ingerir líquidos claros.
 - Peso: <2 kg o por debajo del percentil 3 para edad.
 - Infecciones activas: VIH, hepatitis B/C, Zika u otra infección seria en las 2–4 semanas previas.
 - Anormalidades significativas en hemograma o bioquímica (ej. bilirrubina ≥3 mg/dL, gamma-glutamil transferasa (GGT) >3×límite superior normal, hemoglobina <8 g/dL).
 - Enfermedades no respiratorias graves que requieran hospitalización.
 - Infecciones severas no pulmonares (ej. meningitis, pielonefritis).
 - Tratamientos previos: trasplante celular u otros fármacos en investigación para AME.
 - Factores inmunológicos: anticuerpos anti-AAV9 >1:50.
 - Cirugía mayor planeada (ej. corrección de escoliosis).
 - Hipersensibilidad a prednisolona u otros glucocorticoides.
 - Uso reciente de inmunosupresores (ciclosporina, rituximab, etc.).
 - Modificación genética c.859G>C en SMN2 (fenotipo leve).

- Teniendo en cuenta la evidencia proveniente de ECAs, para terapia génica con onasemnogene abeparvovec se deben tener en cuenta las siguientes precauciones y recomendaciones de seguimiento:
 - Antes de la infusión: pruebas de función hepática, hemograma y perfil de coagulación (ver más adelante tabla Fase previa a la infusión).
 - Los pacientes con el tratamiento deben contar con vigilancia activa dado el alto riesgo de eventos adversos en especial:
 - Hepatotoxicidad,
 - Trombocitopenia,
 - Toxicidad cardíaca,
 - Microangiopatía trombótica (MAT),
 - Anomalías sensoriales sugestivas de ganglionopatía de la raíz dorsal
- Los pacientes deben ser ingresados en el hospital para evaluaciones basales 1 día antes de la infusión. Posteriormente, se deben monitorear durante mínimo 48 horas tras la infusión para detectar cualquier evento adverso relacionado con la infusión antes del alta.
- El seguimiento ambulatorio debe realizarse con evaluaciones una vez por semana, comenzando en el día 7 posterior a la infusión durante 4 semanas, y luego una vez por mes hasta los 15 años.
- Dado el riesgo hepatotóxico, cualquier contribuyente potencial, incluyendo el estado de enfermedad subyacente y los medicamentos concomitantes hepatotóxicos, debe investigarse adecuadamente y evitarse, si es posible. Por lo tanto, la consulta con un gastroenterólogo/hepatólogo pediátrico en estos casos es altamente recomendada.
- Los pacientes que vayan a recibir terapia génica con onasemnogene abeparvovec deben presentar un estado clínico estable antes de la infusión. El tratamiento debe posponerse en pacientes con cualquier tipo de infección hasta que la misma se haya resuelto y la condición de estabilidad se haya logrado durante al menos dos semanas antes de la infusión.
- Un tratamiento con corticosteroides debe acompañar la terapia génica con onasemnogene abeparvovec con el fin de reducir el riesgo de respuestas inmunitarias. La dosis sugerida de corticosteroides (prednisolona) es de 1 a 2

mg/kg/día, iniciando un día antes de la infusión y manteniéndola durante al menos un mes. Posteriormente, la dosis debe disminuirse de forma gradual a lo largo del siguiente mes o ajustarse según los niveles de transaminasas del paciente.

Consideraciones especiales

- La terapia génica debe administrarse en salas de infusión dentro de un entorno hospitalario.
- Se debe contar con personal capacitado en manipulación y de la terapia génica administración, así como con personal para realizar el seguimiento, manejo y tratamiento de posibles complicaciones.
- El personal de la sala de infusión debe estar en estrecha coordinación con el personal especializado en el manejo de enfermedades neuromusculares.
- Se sugiere revisar la nueva evidencia disponible con relación al manejo y seguimiento del paciente cada 6 a 12 meses.
- Dado que el riesgo de complicaciones asociadas a la terapia génica con onasemnogene abeparvovec aumenta progresivamente con la edad y el peso del paciente, estos aspectos deben ser valorados cuidadosamente para la toma de decisiones clínicas.
- En recién nacidos prematuros, se debe esperar a que el paciente alcance la edad gestacional completa para administrar terapia génica con onasemnogene abeparvovec. Lo anterior, dado que en este grupo de pacientes el uso simultáneo de corticosteroides podría tener un impacto negativo en el desarrollo neurológico. La infusión de onasemnogene abeparvovec debe aplazarse hasta que el paciente llegue a término.

Con respecto a las salas de infusión:

- Se debe contar con personal con experiencia en el tratamiento y seguimiento de personas con AME.

- El personal involucrado en la manipulación y administración de terapia génica con onasemnogene abeparvovec, debe estar capacitado para trabajar con Organismos Genéticamente Modificados (formación en bioseguridad).
- Es fundamental capacitar al equipo en el uso de la terapia génica con onasemnogene abeparvovec, obtener autorización para administrar el agente y debe existir evidencia documentada de la capacitación que demuestre competencia.
- Se deben considerar la condición y necesidades de cuidado del paciente; los riesgos asociados con el uso de la terapia génica in vivo (incluida la gestión de eventos adversos y/o la contención); los requisitos de almacenamiento o reconstitución en el entorno de atención clínica, y el acceso al equipo y suministros necesarios.
- Debido al riesgo de reacción sistémica aguda, incluida la anafilaxia, se requiere que el equipo y la medicación de reanimación adecuados estén disponibles al lado de la cama durante todo el proceso de administración y el período de observación posterior.
 - Disponer de cuidados intensivos pediátricos.
 - Hay que asegurar una red profesional que instruya a los padres/tutores sobre el control adecuado en las semanas posteriores a la infusión y mantenga una conexión estrecha con neuropediatria para el manejo de eventos adversos.
 - Equipo base: Neuropediatria de la sala de infusión, enfermera de pediatría y químico farmacéutico experto en terapias avanzadas.
 - Equipo ampliado: Neuropediatria del centro de seguimiento, especialista en unidad de cuidados intensivos pediátricos, nefrología pediátrica, hematología pediátrica, rehabilitación infantil, neumología pediátrica, genética clínica. Importante además que cada centro disponga de un protocolo que describa la organización y manejo de los procesos.
 - El equipo interdisciplinar debe haber recibido formación actualizada y entrenamiento en la terapia génica con onasemnogene abeparvovec para proporcionar información completa y permitir decisiones informadas a los padres.

- Los miembros del equipo interdisciplinario deben mantener un flujo de información adecuado desde el momento del ingreso hasta el alta del paciente: es clave una coordinación estrecha de neuropediatria con farmacia, enfermería de pediatría y otros especialistas pediátricos, como nefrología, cardiología, hepatología, inmunología/hematología, unidad de cuidados intensivos, urgencias y un grupo de cuidados paliativos domiciliarios.

Con relación a la ejecución práctica del tratamiento con terapia génica con onasemnogén abeparvovec se debe tener en cuenta que:

El proceso se divide en tres fases estandarizadas: previa a la infusión, infusión y seguimiento.

Fase previa a la infusión	
Evaluación del estado de salud del paciente	Se debe descartar infección activa, revisar esquema de vacunación para la edad.
Pruebas genéticas	Se debe contar con prueba de confirmación diagnóstica de AME en 5q y determinación del número de copias de <i>SMN2</i> .
Solicitud de anticuerpos anti AAV9	Se debe contar con prueba de anticuerpos anti-AAV9 con resultado $\leq 1:50$, para poder prescribir la terapia génica.
Pruebas de laboratorio	Hemograma con extendido de sangre periférica, alanina aminotransferasa (ALT); aspartato aminotransferasa (AST); gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA), bilirrubina total, bilirrubina directa, urea/creatinina, creatina-alcalina (CPK), Troponina I (o troponina T), pruebas de coagulación e iones.
Pruebas infecciosas (serologías)	<ul style="list-style-type: none"> Virus de Epstein-Barr (VEB), citomegalovirus (CMV), virus hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC), virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), prueba de COVID-19 y otros virus respiratorios según fase epidémica. En pacientes sintomáticos de AME, realizar pruebas serológicas completas; en presintomáticos con AME, podría ser suficiente con revisión del cumplimiento del calendario de vacunaciones. Si el resultado es positivo para alguna prueba, valorar postergación del tratamiento según la situación clínica. Nota: se debería evaluar presencia de Zika.
Informar a la familia	<ul style="list-style-type: none"> La educación verbal y/o escrita al paciente y su familia debe ser proporcionada por el médico tratante o su delegado antes de la administración de la terapia. Toda la educación impartida debe registrarse claramente en la historia clínica del paciente, junto con el proceso de consentimiento informado.

Fase previa a la infusión	
	<ul style="list-style-type: none"> • La educación debe incluir: • Información específica sobre la terapia génica in vivo. • Medicamentos y fluidos concomitantes. • Protocolo de tratamiento y ciclo de tratamiento (si aplica). • Posibles efectos adversos y manejo de síntomas (agudos y crónicos). • Riesgos ambientales potenciales relacionados con la terapia (p. ej., diseminación). • Manejo de residuos. • Información sobre a quién y cuándo contactar después del egreso hospitalario si surgen síntomas o inquietudes.
Pesar al paciente	Se debe realizar medición del peso y este se debe actualizar lo más cerca posible del momento de la solicitud de la terapia génica, ya que se trata de una dosis personalizada por peso.
Solicitud de la terapia génica	El neurólogo pediatra debe realizar la solicitud de la terapia génica y confirmar el peso del paciente para ajustarlo en caso necesario.

Estos pasos se realizarán de forma simultánea, ya que son necesarios para valorar la idoneidad del paciente.
Una vez realizada la solicitud, el tratamiento se prepara de manera individualizada e idealmente debe ser entregado en la sala de infusión alrededor del día 7 después de haber realizado la solicitud.

Los pasos previos al ingreso del paciente para administración de terapia génica con onasemnogene abeparvovec son:

1. Realizar ecocardiografía y electrocardiograma basal.
2. Realizar valoración clínica de la función motora (función motora con CMAP (Potencias de acción muscular compuesto): siempre derecha, en nervios mediano y ulnar), función respiratoria y deglutoria (ver manejo respiratorio más adelante).

Con respecto a la preparación para la infusión de la terapia génica con onasemnogén abeparvovec se debe:

1. Contar con una enfermera capacitada en el manejo y administración de la terapia génica con onasemnogene abeparvovec, así como con personal para manejo de reacciones posteriores a la administración.
2. Contar con una sala de infusión aislada y adaptadores para la bomba de infusión.

3. Mantener un flujo de información permanente y efectivo, así como una coordinación estrecha entre neuropediatria, farmacia, enfermería y otros especialistas del equipo interdisciplinario.

Fase de ingreso (Día -1/-2) y fase de infusión (Día 0)	
Día -1/-2:	<ul style="list-style-type: none"> • Verificar la llegada de la terapia génica (onasemnogene abeparvovec). • Revisar con enfermería y farmacia que todo esté listo para la infusión (materiales, dispositivos, hoja de monitorización, medicación de rescate). • No activar la preparación del fármaco hasta completar la valoración del paciente y tener disponibles los resultados de laboratorio. <p>La evaluación del estado de salud debe realizarse para descartar infección activa e incluir valoración clínica de la función motora (escala CHOP-INTEND), respiratoria y deglutoria.</p>
	<p>Se debe realizar la colocación de vías para acceso venoso, pruebas de hematología, función renal y hepática, troponina I/T.</p> <p>Nota:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es necesario canalizar al menos dos vías periféricas. • Considerar catéter de línea media en niños con dificultad de canalización de vías periféricas.
	<p>Se debe sostener una reunión con los padres para brindar la información completa y resolver dudas.</p>
	<p>Se debe administrar la primera dosis de corticosteroide oral (prednisolona, 1mg/kg), 24 horas antes de la infusión, preferiblemente por la mañana en ayunas.</p>
	<p>Evaluación del estado de salud, notificar a los equipos implicados la hora prevista de inicio, planificar el horario de tomas alimentarias del paciente (puede comer una hora antes, pero se recomienda no ingerir durante la infusión y una hora después).</p>
Día 0 Día de la infusión	<p>Se debe administrar la segunda dosis de prednisolona oral.</p>
	<p>Traslado del paciente a la sala de infusión y verificar despacho del material para suministro y monitorización.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Toma de signos vitales previos (presión arterial, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca y temperatura). • Medición saturación de oxígeno • La frecuencia de los parámetros previos debe ser: <ul style="list-style-type: none"> ○ Entre 0 a 4 horas: cada 30 minutos ○ Entre 4 a 15 horas: cada hora ○ Entre 12 a 24 horas: cada 4 horas
Traslado de la medicación desde farmacia.	

Fase de ingreso (Día -1/-2) y fase de infusión (Día 0)	
	<ul style="list-style-type: none"> • Administración del medicamento en infusión lenta durante 60 minutos con bomba de infusión (sistema purgado con solución salina previamente). • Registrar hora de inicio.
	<ul style="list-style-type: none"> • Si se detiene la infusión por efectos adversos, registrar la hora. • Si se reinicia, registrar. • La duración total de la infusión debe ser de 60 minutos y al finalizar purgar el sistema con solución salina. <p>Se debe realizar control de constantes vitales cada 30 minutos durante las primeras 4 horas, luego cada hora entre 4-12 horas, y cada 4 horas hasta las 24 horas post-infusión.</p>
	<p>Se debe realizar la evaluación de parámetros respiratorios (saturación de oxígeno); si hay alteración, realizar gasometría.</p>

Nota: Para la eliminación desechos (pañales y material biológico del paciente), manipular con guantes, desechar pañales en doble bolsa anudada en contenedores de riesgo biológico.

Fase de seguimiento con ingreso hospitalario	
(Día 1 al 4 posteriores a la infusión)	
Días 1 al 4 posteriores a la infusión	<p>Preparación de la familia para el alta del paciente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se debe capacitar a familiares y/o cuidadores sobre manejo de pañales y desechos del paciente, medición del peso de pañales, aplicación de tira de orina, cuidados del catéter (si procede), recogida de signos vitales, peso corporal, estado de salud básico del niño y toma de la medicación (corticosteroides). <p>Coordinar seguimiento del paciente al alta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Realizar valoración por neumología y endocrinología/nutrición, valoración por rehabilitador y fisioterapeuta. • Preparar plan de fisioterapia en domicilio. • Citar para aplicar escala CHOP-INTEND al día 30 posterior a la infusión. • Contactar con pediatra del centro de atención primaria y/o neuropediatria o cuidados paliativos domiciliarios y/o neuropediatria del centro de seguimiento. <p>Coordinar visitas de seguimiento hospitalario</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con enfermería, rehabilitación, neumología, soporte nutricional y terapia de lenguaje. • Revisar calendario de vacunaciones.

Fase de seguimiento con ingreso hospitalario

(Día 1 al 4 posteriores a la infusión)

	<p>Revisar calendario de vacunaciones y tener en cuenta las siguientes recomendaciones sobre vacunación</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda retrasar la administración de vacunas que contienen virus atenuados hasta que el paciente haya suspendido el uso de corticosteroides, debido al riesgo de efectos adversos o a la posible falta de efectividad de la vacuna. • Considerar retrasar la administración de vacunas recombinantes durante la administración de corticoides a dosis altas (1mg/kg o más), ya que pueden disminuir la eficacia de la vacuna. • En el caso específico del palivizumab, al tener un mecanismo de acción diferente por no ser una vacuna (es un anticuerpo monoclonal), no está contraindicado su uso al recibir inmunosupresión con corticosteroides. • Retrasar la administración de palivizumab si se detecta un aumento en los niveles de transaminasas en el paciente. • Si hay sospecha de inicio de microangiopatía trombótica, consultar con hematólogo e inmunólogo para valorar el inicio de vacunación o tratamiento antibiótico profiláctico.
--	---

Fase de seguimiento posterior al egreso hospitalario

Posterior al tratamiento con terapia génica con onasemnogén abeparvovec es fundamental realizar un control clínico y de laboratorio de manera periódica que incluya:

De 3 a 6 meses	Seguimiento mensual
	Examen clínico
	Pruebas de laboratorio
	<p>Hematología: Hemograma (evaluación de esquistocitos) y pruebas de hemostasia.</p> <p>Química sanguínea: Transaminasas [alanina aminotransferasa (ALT); aspartato aminotransferasa (AST), gamma-glutamil transferasa (GGT)], fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales, bilirrubina indirecta, urea, creatinina, iones, albumina, proteínas, glucosa, proteína C reactiva, creatin kinasa (CK), lactato deshidrogenasa (LDH), haptoglobina, ferritina, troponina I (o troponina T en caso de no estar disponible en el centro), Gases arteriales: Gasometría capilar/venosa (solo si presentan</p>

	complicaciones).
	Orina: sedimento y microalbumina, proteínas, creatinina y ratios respectivas.
De 6 a 12 meses	Seguimiento cada 3 meses
	Examen clínico.
	Pruebas de laboratorio
	Hematología: Hemograma (evaluación de esquistocitos) y pruebas de hemostasia.
	Química sanguínea: Transaminasas [alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma-glutamil transferasa (GGT)], fosfatasa alcalina, bilirrubinas totales, bilirrubina indirecta, urea, creatinina, iones, albumina, proteínas, glucosa, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), proteína C reactiva, creatin kinasa (CK), lactato deshidrogenasa (LDH), haptoglobina, ferritina, troponina I (o troponina T en caso de no estar disponible en el centro).
	Gases arteriales: Gasometría capilar/venosa (solo si presentan complicaciones).
	Orina: Sedimento y microalbumina, proteínas, creatinina y ratios respectivas.
A partir de los 12 meses	Seguimiento cada 4 o 6 meses según el estado del paciente
	Examen clínico
	Valoración por laboratorio general (hemograma con fórmula, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma-glutamil transferasa (GGT), fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa, urea/creatinina, creatina-fosfocinasa, troponina I (o troponina T en el caso de que la anterior no esté disponible), coagulación, iones. Esta valoración debe incluir medición de niveles de vitamina D cada 6 meses o anual.

Como parte del seguimiento del paciente, también se sugiere realizar las siguientes acciones:

Indicación	D1	D2	D4	D7	D14	D21	D28	D45	D60	D67	D75	D90
Tratamiento prednisolona o corticosteroide equivalente ¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓ ⁽¹⁾	✓				
Iniciar desescalada en función de										✓		

Indicación	D1	D2	D4	D7	D14	D21	D28	D45	D60	D6 7	D 7 5	D 9 0
resultados analíticos												
Hospitalización	✓	✓	✓*	✓*								
Examen físico	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Signos vitales (Temperatura, frecuencia cardíaca y respiratoria, presión arterial, Saturación de oxígeno)	c/8 h	c/8 h	c/8 h	c/1 2h	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Peso pañal	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓					
Peso paciente	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Efectos adversos²	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Uroanálisis	✓				✓		✓	✓	✓		✓	✓
Electrocardiograma /Ecocardiograma	✓											
Pruebas de laboratorio A³	✓		✓ ⁷				✓ ⁶		✓ ⁶	✓ ⁶	✓ ₆	✓ ₆
Pruebas de laboratorio B⁴				✓ ⁷		✓ ⁶		✓ ⁶				
Escala CHOP-INTEND⁵							✓					
Electromiograma⁵ + neuroconducciones + conteo de unidades motoras (opcional)										✓		
Seguimiento de los padres⁸	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Notas:

- Si no ha habido incidencias y los valores de transaminasas no superan el doble del límite superior de la normalidad (Ver descripción de medicamentos usados en el manejo de AME, tabla 36).
- Efectos adversos:** Vómitos, pirexia, signos catarrales, falta apetito, dificultad en la lactancia, cambio deposiciones, alteraciones cutáneas.
- Pruebas de laboratorio A:** Hemograma (esquistocitos), hemostasia, AST, ALT, FA, GGT, Bilirrubina total, bilirrubina directa, urea, creatinina, iones, albúmina, proteínas, glucosa, PCR, CK, LDH, haptoglobina, ferritina, troponina I (o troponina T en caso de no estar disponible en el centro), gasometría capilar/venosa (solo si presentan complicaciones). Orina: sedimento y micro albumina, proteína, creatinina y ratios respectivas.
- Pruebas de laboratorio B:** pruebas de laboratorio A + serie blanca + cistatina C.
- Primera evaluación de CHOP-INTEND y electromiograma realizar entre las semanas previas al ingreso y el día -1.
- Seguir esta planificación de pruebas de laboratorio cuando el paciente no presente síntomas: pruebas de laboratorio A, semanales durante el primer mes, bimensuales durante el segundo mes y opcionales (revisión clínica) las de 3 a 6 meses. Asimismo, se determina que la realización de pruebas de laboratorio B y la determinación del complemento sea opcional según parámetros de sospecha (caída de plaquetas acompañada de anemia e indicios de afectación renal).
- Nota hematología:** Debido a la importancia del análisis de sangre en los días 4 y 7 y a la necesidad del estudio de la presencia de esquistocitos, es conveniente prevenir de la urgencia al servicio de laboratorio clínico para obtener resultados con celeridad. *Según consideración clínica y recursos de seguimiento domiciliario disponibles.
- Seguimiento parental (lista de chequeo):** Proporcionar a los padres/tutores una lista de chequeo (peso del pañal, letargia, petequias...). Desde enfermería/ cuidados paliativos les enseñarán a completarlo correctamente y les harán el seguimiento oportuno.

Indicación	D1	D2	D4	D7	D14	D21	D28	D45	D60	D6 7	D 7 5	D 9 0

Opcional: De acuerdo al acceso al acceso de disponibilidad del estudio y condiciones del paciente.

Lineamientos generales para cambio de medicamento

- Al considerar un cambio en la medicación o en el plan de tratamiento, es recomendable monitorear los resultados y la respuesta del paciente durante un mínimo de 6 a 12 meses antes de tomar una decisión, a menos que exista una indicación urgente.
- Las indicaciones **urgentes** para considerar un cambio en el plan de tratamiento fuera del periodo de evaluación de 6 a 12 meses incluyen:
 1. Presencia de efectos secundarios importantes o intolerancia a la medicación que no son aceptables para el paciente o el equipo interdisciplinario.
 2. Intolerancia a la vía de administración del medicamento.
 3. Progresión significativa de la enfermedad según lo determine el equipo interdisciplinario y el paciente/cuidador. Se debe asegurar que el paciente/cuidador entiendan claramente el motivo del cambio del plan terapéutico.
 4. Pérdida de hitos motores (lactancia y primera infancia).
- En personas con AME-5q candidatos a cambio de medicamento se deben evaluar las comorbilidades, la anatomía compleja de la columna vertebral y/o la disminución de la función después de un tratamiento previo.
- Aunque en general no existe una duración específica para el tratamiento a largo plazo con nusinersen y risdiplam, los motivos para considerar la interrupción o finalización de estos tratamientos pueden ser cuando:
 1. La indicación para el tratamiento ya no es válida.
 2. Los efectos secundarios provocan un deterioro significativo del paciente y superan las ventajas del tratamiento.
 3. Aparece otra enfermedad o comorbilidad que limita la esperanza de vida.
 4. Hay una petición del paciente o de la familia (derecho de autodeterminación del paciente).

5. Después de dos años desde el inicio del tratamiento, y de acuerdo con el paciente o la familia, no se observa una respuesta positiva en las funciones motoras.
 6. Cuando la condición respiratoria empeora y el paciente depende de la ventilación durante más de 16 horas al día.
 7. Cuando las pacientes con AME-5q quedan embarazadas durante el tratamiento o si desean tener hijos (no iniciar tratamiento con risdiplam).
 8. La exposición a la radiación (radiología convencional o arco en C) para la infusión de nusinersen debe evitarse, en su lugar usar estrategias de ecografía guiada, especialmente en mujeres.
- Es aconsejable involucrar a un médico paliativo en el proceso de toma de decisiones con la familia/el paciente para iniciar la terapia paliativa y las ofertas de apoyo.
 - Incluso después de finalizar el tratamiento farmacológico, es recomendable realizar un seguimiento estrecho con pruebas motoras estandarizadas. Si el deterioro de las capacidades motoras es más rápido de lo que cabría esperar según la evolución hasta el momento con el tratamiento, se puede considerar la posibilidad de reiniciarlo.
 - Es importante considerar para cambio de terapias farmacológicas las características socioculturales del paciente y/o familia.

Consideración especial: Cualquier medida médica iniciada puede interrumpirse en cualquier momento. Una excepción a esta regla es el tratamiento con la terapia génica con onasemnogén abeparvovec, ya que esta terapia, tras una única administración intravenosa como terapia génica vectorial, no puede interrumpirse.

Lineamientos generales para suspensión o interrupción del tratamiento

Para nusinersen

- El tratamiento debe ser suspendido cuando se observen resultados poco favorables, como deterioro motor, con pérdida irreversible de las neuronas motoras y deterioro respiratorio grave, dado que estos pacientes pueden tener menos expectativas en cuanto a los beneficios del tratamiento.

- Es necesario considerar la interrupción cuando el paciente no alcance al menos un objetivo médico y un objetivo sobre desenlaces centrados en el paciente, como calidad de vida, la disminución y el control del dolor, participación en actividades, la calidad del sueño, entre otros de los establecidos para su tratamiento.
- También se debe considerar la suspensión cuando el equipo interdisciplinario considere que hay una carencia de un beneficio relevante del tratamiento en un tiempo razonable, lo cual debe estar documentado y monitoreado a partir de los 12 meses de tratamiento y por lo menos hasta los 18 meses de seguimiento.
- Se debe interrumpir el tratamiento cuando el paciente muestre un deterioro marcado o acelerado a pesar del tratamiento, que se mantiene por lo menos 12 meses.
- Cuando haya una pérdida sostenida y consistente de puntuación en la escala motora predefinida para el seguimiento y realizada preferiblemente por el mismo profesional, es decir, que se mantenga durante al menos dos mediciones consecutivas dicha pérdida, o que se verifique la pérdida de un hito motor adquirido.
- Cuando se produce un empeoramiento en la función respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica permanente no debida a un episodio agudo.
- Cuando el paciente requiera ventilación mecánica permanente (16 o más horas por día durante 21 días consecutivos en ausencia de infección aguda reversible) o necesidad de inserción de traqueostomía permanente.
- Cuando el paciente este postrado en cama, presente contracturas graves o deterioro físico global con respecto al previo o al basal.
- Cuando el paciente presente eventos adversos graves asociados al suministro del medicamento.
- Cuando haya falta de adherencia al tratamiento o a los cuidados establecidos para disminuir riesgos asociados.

Para risdiplam

- Cuando haya deterioro sostenido de la función pulmonar o el estado físico global evaluados de manera objetiva durante el seguimiento.
- Cuando se presente pérdida de hitos motores ya adquiridos y no se logre revertir o estabilizar la pérdida de funciones motoras.
- Se suspenderá cuando después de 24 meses de tratamiento no se cumplan los criterios de respuesta descritos en la **Tabla 26**.
- Un paciente se considerará como respondedor si cumple con al menos uno de los siguientes ítems descritos:

Tabla 26. Criterios de respuesta a tratamiento con risdiplam

Tipo de AME	Criterios de respuesta
Tipo 1	<ol style="list-style-type: none"> 1. Supervivencia libre de eventos definida como el no requerimiento de traqueostomía o de uso de dispositivos de ventilación mecánica permanente (>16 horas/día de ventilación continua durante >21 días en ausencia de episodio agudo reversible). 2. Aumento de 4 puntos en la escala CHOP-INTEND con respecto al puntaje basal (último puntaje registrado antes de inicio del tratamiento). 3. Logro del ítem 22 de la escala BSID-III. 4. Capacidad de deglutar alimentos de cualquier consistencia.
Tipo 2 y 3	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aumento en los puntajes totales de la escala MFM con respecto al puntaje basal (último puntaje registrado antes de inicio del tratamiento) de acuerdo con el grupo etario al que pertenezca el paciente: <ul style="list-style-type: none"> - 2 a 5 años: 3 puntos - 6 a 11 años: 1.5 puntos - 12 a 17 años: 1 punto - 18 a 25 años: Estabilidad en el puntaje. 2. Cualquier aumento o estabilidad en la escala HFMSE con respecto al puntaje basal (último puntaje registrado antes de inicio del tratamiento) independientemente del grupo etario al que pertenezca el paciente. 3. Cualquier aumento o estabilidad en el desempeño medido en metros en la prueba 6MWT con respecto al basal (última distancia registrada antes de inicio del tratamiento) independientemente del grupo etario al que pertenezca el paciente. 4. Aumento de 4 puntos en la escala RULM con respecto al punto basal. 5. Aumento de 3 puntos en la escala SMAIS con respecto al puntaje basal (último puntaje registrado antes de inicio del tratamiento) independientemente del grupo etario al que pertenezca el paciente.

Fuente: elaboración propia

- Para risdiplam no hay evidencia de seguridad y eficacia a largo plazo especialmente en individuos mayores de 25 años, dado que los estudios en seguridad solo llevan cuatro años de seguimiento.
- Todos los pacientes en edad reproductiva que se encuentran en manejo con risdiplam deben recibir consejería en salud sexual y reproductiva, advirtiendo sobre los riesgos de su uso sobre la fertilidad y en mujeres en el fruto de la gestación.
- Recomendaciones de uso risdiplam en mujeres en edad fértil:
 - Prueba de embarazo negativa antes de iniciar risdiplam.
 - Consejería anticonceptiva obligatoria: Indicar método anticonceptivo eficaz durante todo el tratamiento.
 - Periodo de protección posterior: continuar anticoncepción al menos 1 mes después de la última dosis.
 - Evitar el embarazo: no iniciar ni continuar risdiplam si la paciente está embarazada, salvo que el beneficio supere claramente el riesgo.
 - Deseo de embarazo: suspender risdiplam al menos 1 mes antes de intentar concebir.
 - Documentar en historia clínica: Consejería, elección del método anticonceptivo y consentimiento informado.
 -

2. Alternativas terapéuticas no farmacológicas

- En personas con AME sintomáticos, identificados mediante tamizaje, el manejo clínico debe centrarse en la prevención y el tratamiento integral de complicaciones pulmonares, nutricionales, gastrointestinales y ortopédicas. La atención respiratoria especializada es importante para mejorar la depuración de las vías respiratorias, y tratar la disfunción bulbar, la aspiración e infecciones. Además, es de suma importancia que la atención interdisciplinaria se centre en la funcionalidad del paciente y en mejorar su calidad de vida, incluso en el contexto de terapias modificadoras.

Evaluación clínica y detección de insuficiencia respiratoria en AME

Principios generales del abordaje respiratorio para cualquier tipo de AME:

- El tratamiento debe enfocarse en la prevención y el manejo temprano de las complicaciones asociadas a la debilidad de los músculos respiratorios. esto es clave para mejorar la calidad y expectativa de vida.
- Es fundamental reconocer que la función de los músculos respiratorios en AME se ve afectada, caracterizándose por la debilidad de los músculos inspiratorios y espiratorios, con intercostales muy débiles y un diafragma relativamente más preservado. Esto puede llevar al desarrollo de respiración paradójica y a una progresiva insuficiencia respiratoria.
- Se deben abordar de manera sistemática los problemas respiratorios clave en AME: el manejo de secreciones, las infecciones recurrentes, los trastornos respiratorios del sueño, y las alteraciones del desarrollo pulmonar y torácico, valoración de deglución y el desarrollo de enfermedad pulmonar restrictiva secundaria a escoliosis.
- Las alteraciones se dan de manera distinta dependiendo del tipo de AME, siendo más graves y de rápida progresión en personas con AME tipo 1.

Evaluación neumológica periódica

La evaluación neumológica periódica es esencial en las personas con AME, ya que permite identificar de forma temprana el compromiso respiratorio, valorar su severidad y progresión, y orientar oportunamente la indicación de estudios complementarios o intervenciones terapéuticas. Esta evaluación debe ser sistemática e incluir tres componentes principales: anamnesis, examen físico detallado y exámenes complementarios.

Anamnesis dirigida

- Se debe indagar de manera estructurada por síntomas respiratorios, digestivos y del sueño, con el fin de detectar precozmente complicaciones:
 - **Síntomas respiratorios recurrentes o persistentes:** Broncorrea crónica, neumonías a repetición, atelectasias recurrentes y episodios de obstrucción bronquial.

- **Síntomas relacionados con la alimentación:** Disfagia para líquidos o sólidos, ingesta lenta, preferencia por ciertas texturas, tos o atragantamiento durante la alimentación. Estos datos permiten identificar riesgo de aspiración.
- **Síntomas sugestivos de trastornos respiratorios del sueño:** Fragmentación del sueño, ronquido, pausas respiratorias, sudoración nocturna, cefalea matutina, somnolencia diurna, bajo rendimiento escolar, irritabilidad o cambios en el humor.
- **Capacidad para manejar secreciones:** Preguntar por eficacia de la tos y necesidad de maniobras o dispositivos de asistencia durante las intercurrencias.

Examen físico detallado

- Este permite corroborar la información clínica e identificar signos de progresión de la enfermedad:
 - Evaluar el estado general y nutricional del paciente.
 - Observar sostén cefálico y características del tórax como tórax en campana, pectus excavatum, deformidades o presencia de escoliosis/asimetrías.
 - Determinar el patrón ventilatorio y buscar signos de respiración paradójica.
 - Realizar auscultación pulmonar y registro de signos vitales.
 - Evaluar la eficacia de la tos de manera clínica, como indicador indirecto de la capacidad para eliminar secreciones.

Exámenes complementarios

- Se deben solicitar de acuerdo con la edad y la condición clínica del paciente, para caracterizar el compromiso respiratorio y orientar decisiones terapéuticas:

- **Radiografía de tórax (AP y lateral):** Permite detectar complicaciones (atelectasias, neumonía y deformidades torácicas) y establecer una imagen basal para comparaciones futuras.
- **Pruebas de función pulmonar (PFP):**
 - Presión inspiratoria máxima (PIM) y presión espiratoria máxima (PEM): Miden la fuerza muscular respiratoria.
 - Sniff nasal: Evalúa la fuerza diafragmática.
 - Espirometría (≥ 5 años): determina la presencia, severidad y progresión de la enfermedad restrictiva.
 - Oscilometría (≥ 3 años): Útil en niños pequeños, mide resistencia y reactancia de la vía aérea.
 - Pico flujo de tos (PCF): Cuantifica la eficacia tusígena y permite planificar estrategias de asistencia mecánica de tos.
- Evaluación del intercambio gaseoso: La valoración del intercambio gaseoso es fundamental para detectar precozmente hipoxemia e hipoventilación en personas con AME:
 - **Oximetría de pulso:** Herramienta no invasiva de primera línea para la detección de hipoxemia, útil tanto en evaluación basal como en seguimiento ambulatorio o durante intercurrencias. Debe realizarse de rutina en todos los pacientes en controles periódicos.
 - ○ **Capnografía transcutánea o de fin de espiración (EtCO₂):** Permite detectar retención de CO₂ y es útil para monitorización continua, especialmente durante los estudios del sueño o en intercurrencias respiratorias.
 - **Gases arteriales:** Se indican cuando existen hallazgos clínicos o de oximetría que sugieran hipoventilación, en presencia de somnolencia diurna, cefalea matutina o sospecha de hipercapnia crónica. Se recomienda su toma en la mañana (primeras horas del día) para detectar elevaciones nocturnas de CO₂.

- Estudios de sueño: Los estudios de sueño son clave para identificar trastornos respiratorios nocturnos en AME, incluso antes de la aparición de síntomas clínicos:
 - **Oximetría nocturna:** se recomienda como prueba inicial en pacientes con sospecha de hipovenilación alveolar nocturna (ronquido, pausas respiratorias, somnolencia diurna, cefalea matutina). Es accesible y útil para tamizar hipoxemia nocturna sostenida o intermitente.
 - **Capnografía nocturna (transcutánea o EtCO₂):** aporta información adicional al detectar hipercapnia, que puede preceder a la hipoxemia en estos pacientes. Su uso está indicado en aquellos con síntomas sugestivos o con valores límite en oximetría.
 - **Polisomnografía completa:** recomendada de manera anual en pacientes con síntomas o progresión en el trastorno respiratorio del sueño o antes si el médico tratante, neumólogo o junta médica de la enfermedad lo considera oportuno. Permite detectar apneas, hipopneas, respiración paradójica nocturna y cuantificar el tiempo de hipoxemia/hipercapnia.

Consideración especial: Se debe tener presente que las presiones que se manejan en la ventilación no invasiva pueden variar acorde al estado clínico del paciente; la ventilación no invasiva puede iniciarse para manejar ventilación mecánica, atelectasias, infección respiratoria recurrente y/o trastorno del sueño, por lo que el ajuste de este tratamiento se debe hacer por el grupo de expertos en AME.

Evaluación y seguimiento pulmonar según el tipo de AME-5q

Clasificación AME	Evaluación	Intervención	Consideraciones de cuidado
Tipo 1	Examen físico completo: inspección torácica, auscultación, signos vitales, patrón ventilatorio. Índice perímetro torácico/perímetrocefálico. Evaluación de hipovenilación: Capnografía transcutánea o CO ₂	-Succión oronasal, fisioterapia respiratoria, insuflador/exsuflador de tos. -Ventilación no invasiva binivel en pacientes sintomáticos o con hipovenilación demostrada.	-Evaluaciones cada 3 meses inicialmente, luego cada 6 meses. -Asegurar entrenamiento familiar en uso de ventilación no invasiva y asistencia mecánica de tos.

Clasificación AME	Evaluación	Intervención	Consideraciones de cuidado
	<p>de fin de espiración; gases arteriales matutinos si hay sospecha clínica.</p> <p>Evaluación de oxigenación: Oximetría de pulso en reposo y durante el sueño.</p> <p>Evaluación de la deglución: videofluoroscopia de la deglución o evaluación clínica fonoaudiológica.</p> <p>Evaluación de la fuerza de la tos: Medición de pico flujo tusígeno.</p> <p>Estudio de sueño: Oximetría nocturna inicial; polisomnografía anual o antes de iniciar ventilación no invasiva.</p> <p>Evaluación de reflujo gastroesofágico: pH-metría esofágica o videofluoroscopia de deglución.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Broncodilatadores en caso de bronco obstrucción con respuesta documentada a broncodilatadores. -Esquema completo de vacunación antineumocócica, anti-virus respiratorio sincitial y contra influenza. 	<ul style="list-style-type: none"> -Verificar inmunización de paciente y cuidadores.
Tipo 2	<p>Exploración física completa: Patrón ventilatorio, inspección torácica, auscultación.</p> <p>Evaluación de función tusígena: medición de pico flujo tusígeno.</p> <p>Pruebas de función pulmonar: Presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima; espirometría (si edad y cooperación ≥ 5 años); oscilometría (≥ 3 años).</p> <p>Evaluación de hipoventilación: Capnografía transcutánea o EtCO₂ nocturno; gases arteriales si síntomas o resultados anormales.</p> <p>Evaluación de oxigenación: Oximetría de pulso en reposo y sueño.</p> <p>Estudios de sueño: Polisomnografía anual en</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Fisioterapia respiratoria y asistencia de tos (manual o mecánica). -Ventilación no invasiva binivel en sintomáticos, perioperatorio o si presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima o capacidad vital funcional < 60%. -Broncodilatadores en caso de bronco obstrucción con respuesta documentada a broncodilatadores. - Vacunación anual contra influenza y neumococo. 	<ul style="list-style-type: none"> -Evaluaciones cada 6 meses. -Planificar soporte ventilatorio en procedimientos quirúrgicos. -Disponer de al menos dos interfaces para ventilación no invasiva.

Clasificación AME	Evaluación	Intervención	Consideraciones de cuidado
	<p>sintomáticos; oximetría nocturna como tamizaje inicial.</p> <p>Evaluación de reflujo gastroesofágico y deglución: pH-metría, videofluoroscopia o evaluación clínica interdisciplinaria.</p>		
Tipo 3	<p>Examen clínico enfocado: Eficacia tusígena, inspección torácica, signos vitales.</p> <p>Evaluación de fuerza tusígena: Medición de pico flujo tusígeno.</p> <p>Evaluación de hipoventilación nocturna: Oximetría nocturna; capnografía o gases arteriales si síntomas.</p> <p>Pruebas de función pulmonar: espirometría, presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima (≥ 5 años).</p> <p>Estudios de sueño: polisomnografía en caso de síntomas o alteraciones detectadas en oximetría.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Asistencia mecánica de tos en caso de tos débil o infecciones recurrentes. - Ventilación no invasiva en sospecha de hipoventilación o perioperatorio si presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima o capacidad vital funcional $<60\%$. - Vacunación anual contra influenza y neumococo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluaciones periódicas según progresión clínica. - Monitorear hipoventilación nocturna en cada control. - Planificar soporte respiratorio pre y postquirúrgico.
Tomado y adaptado de: Finkel et al. 2018. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Neuromuscular Disorders 28 (2018) 197–207.			

Manejo crónico de las complicaciones respiratorias para niños con tos débil

Manejo de secreciones

- Promover una tos efectiva mediante el aumento de los volúmenes pulmonares (ej. respiración glosofaríngea, hiperinsuflaciones con bolsa válvula mascarilla) y la asistencia a los músculos espiratorios (ej. compresión abdomino-torácica, asistencia mecánica de la tos).

- La intervención por terapia respiratoria es un pilar fundamental, aplicando técnicas de asistencia de la tos diariamente de forma preventiva y aumentando la frecuencia durante las intercurrencias respiratorias.

Tratamiento de trastornos respiratorios del sueño general

- Indicar ventilación no invasiva en caso de hipoventilación nocturna (evidenciada por un aumento de pCO₂ nocturna acorde con lo aceptado a la altura sobre el nivel del mar donde esté realizándose el estudio) durante más del 25% del tiempo total de sueño en un paciente sintomático, o en casos de atelectasias e infecciones recurrentes, sin respuesta a la terapia respiratoria y eliminación de secreciones.
- Para AME tipo 1, considerar técnicas de aplicación de presión positiva y la indicación precoz de ventilación no invasiva para favorecer el desarrollo pulmonar y torácico, siempre previa discusión y consenso con la familia.
- Para AME tipo 2, la ventilación no invasiva se indica en pacientes sintomáticos o con evidencia de trastornos respiratorios del sueño, principalmente hipoventilación alveolar nocturna. En AME Tipo 3, la ventilación no invasiva rara vez es necesaria, pero se recomienda considerarla como cuidado pre y postquirúrgico.

Planificación anticipada y comunicación

- Es fundamental compartir la información y las decisiones con la familia y elaborar un plan anticipatorio desde el momento del diagnóstico, en conjunto con equipo interdisciplinario que incluya cuidado paliativo.
- Discutir con la familia y el paciente las opciones terapéuticas ante la insuficiencia respiratoria, incluyendo la ventilación no invasiva en insuficiencia respiratoria aguda y crónica, y la eventual indicación de ventilación invasiva.

Manejo de intercurrencias respiratorias agudas

En personas con AME que presentan una intercurrencia respiratoria aguda, además del uso precoz de antibióticos en caso de sospecha de infección bacteriana, se recomienda:

- **Terapia respiratoria intensiva:** Asistencia mecánica de la tos, fisioterapia torácica y técnicas de movilización de secreciones (incrementar frecuencia respecto a rutina preventiva).

- **Soporte ventilatorio:** Iniciar ventilación no invasiva ante signos de hipoventilación o falla respiratoria incipiente. Evitar cánula de alto flujo por falta de evidencia en enfermedad neuromuscular. Individualizar oxigenoterapia; usar solo para corregir hipoxemia, siempre asociada a VNI si existe hipercapnia.
- **Soporte general:** Asegurar adecuada hidratación, mantener alimentación segura y prevenir ayunos prolongados.
- **Prevención de complicaciones:** Evaluar y manejar reflujo gastroesofágico y riesgo de espasmo laríngeo.
- **Escalada de soporte:** Si falla la ventilación, considerar ventilación invasiva tras decisión compartida con familia y equipo tratante.
- **Cuidados paliativos:** En casos de progresión o falla terapéutica, considerar adecuación de esfuerzo terapéutico y manejo sintomático.
- Se debe mantener una buena hidratación y evitar ayunos prolongados. Garantizar una vía de alimentación segura y evaluar riesgo de espasmo laríngeo por reflujo gastroesofágico.
- En caso de falla de ventilación no invasiva, evaluar el inicio de ventilación invasiva de manera consensuada con la familia o voluntad anticipada previa.
- Considerar intervención de cuidado paliativo para decisiones concertadas de adecuación de esfuerzo terapéutico, criterio de retiro de ventilación y de sedación terminal.

Consideración especial: Se recomienda incluir al paciente sin importar el tipo de AME a un programa de rehabilitación pulmonar.

Cardiología

Aunque los exámenes periódicos de control de la función cardíaca no se han establecido en la atención estándar de la AME, pero ante la opción de uso de terapia génica con onasemnogene abeparvovec, y dado que en ensayos clínicos y tras la comercialización, se observó un aumento de las enzimas cardíacas tras

su administración podría indicar toxicidad cardíaca del vector AAV (virus adenoasociado) se ha recomendado:

- En pacientes diagnosticados con AME-5q, se debe realizar determinación de troponina I cardíaca como parámetro de control y un examen cardiológico pediátrico que incluya electrocardiograma y ecocardiograma al inicio del tratamiento, posteriormente a los 6 meses y luego de ello cada 2 meses hasta los 5 años durante el tratamiento.
- Al diagnóstico se debe hacer evaluación con holter y ecocardiograma y consulta con cardiología (cualquier tipo de AME).
- Repetir el ecocardiograma de acuerdo con los resultados de la evaluación de función pulmonar y la presencia de alteración obstructiva respiratoria.
- Si hay hipertensión pulmonar se hace seguimiento de acuerdo con la clínica del paciente y los seguimientos varían según consideración del equipo interdisciplinario.
- Se sugiere valoración por cardiología cada año.

Ortopedia

- En pacientes que deambulan, se debe realizar seguimiento con rayos X de pelvis y de panorámica de la columna. Este seguimiento debe realizarse cada 6 meses en niños entre 3 y 6 años; en mayores de 6 años, hasta los 18 años, el seguimiento puede ser anual.
- En personas con AME-5q, el control clínico de la escoliosis se debe realizar cada 6 meses y valorar la necesidad de acompañar el seguimiento con pruebas radiológicas, especialmente si el paciente va a ser llevado a cirugía de columna vertebral.
- Las ortesis de tronco rígidas no deben hacer parte del tratamiento estándar para personas con AME-5q.
- En las personas con AME-5q se debe individualizar según la flexibilidad de la deformidad, así como el balance de la misma a nivel de la columna para considerar el uso de ortesis semirrígidas en estos pacientes.
- El yeso seriado o «*serial casting*» no debe formar parte del tratamiento estándar para personas con AME-5q.

- Las personas con AME-5q, que presenten curvaturas escolióticas leves de la columna vertebral pueden tener indicación de tratamiento ortopédico, por lo que, los afectados deben ser evaluados en un centro especializado en escoliosis neuromuscular.
- En caso de progresión demostrada de la escoliosis con tratamiento conservador, se debe informar exhaustivamente sobre los implantes vertebrales que favorecen el crecimiento, y se debe intentar su uso debido a sus múltiples efectos que generan beneficio, siempre y cuando los posibles riesgos especialmente ventilatorios no deben superar los beneficios de la intervención.
- Al final del crecimiento de la columna vertebral, las personas con AME-5q y escoliosis deben ser enviados a un centro especializado en escoliosis neuromuscular con el fin de explorar los posibles riesgos contra los beneficios para considerar una artrodesis larga.
- La fusión espinal definitiva debería corregir la inclinación pélvica, idealmente a un valor de un solo dígito.
- El tratamiento de contracturas y fracturas debe orientarse a las capacidades motoras y a las necesidades del paciente. El objetivo debe ser la rápida recuperación de la movilidad previa.

Terapias y rehabilitación

- Las personas con AME-5q deben participar en programas de terapia (fisioterapia, terapia respiratoria, terapia ocupacional, terapia del lenguaje o fonoaudiología y rehabilitación), diseñados de acuerdo con sus necesidades y objetivos individuales, y que consideren el mejor beneficio para el paciente al momento de decidir entre una atención domiciliaria o en un centro de rehabilitación especializado en manejo de enfermedades neuromusculares.
- Los planes de terapias deben tener un enfoque dinámico y funcional, realizarse según necesidad del paciente y por indicación de un profesional del área, en centros de rehabilitación especializados, con el propósito de

promover el desarrollo, la independencia funcional y la integración del paciente en actividades cotidianas.

Ayudas técnicas

- La necesidad de ayudas técnicas debe ser considerada por los miembros del equipo interdisciplinario cuando los hitos motores no se alcanzan o se alcanzan con retraso significativo por debilidad muscular o limitaciones funcionales.
- El suministro de ayudas técnicas debe ser adaptado de manera individual, debe favorecer la máxima participación del paciente, contribuir a reducir los daños y considerar el estado de evolución de la enfermedad. También, es importante tener en cuenta los factores anatómicos, articulares y el contexto socio-cultural del paciente.
- Las ayudas técnicas auxiliares que se requieran en casos individuales deben tener como propósito la prevención de una discapacidad inminente, compensar una discapacidad mediante un efecto sustitutivo, de apoyo o de alivio y asegurar el éxito del tratamiento médico.
- El proceso de suministro de ayudas técnicas debe incluir:
 - Determinación del contenido de la indicación, idealmente por un equipo interdisciplinario.
 - Prueba de la ayuda técnica, si es necesario.
 - Prescripción médica formal.
 - Revisión de los objetivos de suministro previamente definidos.

Consideración especial: En este proceso es clave la participación de los pacientes, familiares/cuidadores, fisioterapeutas y terapeutas ocupacionales, terapeutas del lenguaje, médicos especialistas en medicina física y rehabilitación, ortopedistas, pediatras, neuropediatrías, neurólogos, técnicos en rehabilitación entre otros profesionales.

- Dentro de las principales ayudas técnicas se pueden encontrar, **aunque no son las únicas**: ayudas de posicionamiento, contracturas, y ortesis y de movilidad autónoma.

Ayudas para posicionamiento, contracturas y ortesis:

- **Ayudas de posicionamiento:** Necesarias cuando las posiciones corporales no pueden adoptarse de forma autónoma o se requieren compensaciones para mantener la postura adecuada desde el punto de vista biomecánico; clave en tratamiento y prevención de contracturas.
- **Verticalización (bipedestación):** Esencial para prevenir contracturas y osteoporosis, y mejorar la ventilación pulmonar.
- **Ortesis de miembros inferiores:** Hechas a medida, ligeras o ultraligeras, con transición hacia modelos dinámicos y funcionales, basadas en análisis observacional o computarizado de la marcha.
- **Ortesis de posicionamiento:** Para el tratamiento deformidades flexibles en diferentes segmentos corporales.
- **Ortesis de mano:** Férulas estáticas o dinámicas con objetivos de optimizar el posicionamiento y la alineación de deformidades flexibles o para favorecer la realización de actividades de los miembros superiores según requerimiento de cada paciente.
- **Ortesis de tronco o corsét:** En escoliosis espinal menor a 40 grados de curvatura medidos en el índice de Cobb, para mejorar la estabilidad y la postura en sedente sin comprometer la función respiratoria, se recomienda la prescripción de estos, con materiales de características semirrígidas (polietileno, ya que no presentan un impacto significativo sobre el patrón restrictivo pulmonar del paciente).

Movilidad autónoma:

- **Dispositivos auxiliares para marcha:** Se deben proporcionar según la capacidad de cada paciente. Estos pueden incluir andadores, bastones canadienses, entrenadores de marcha, bastones de uno o tres puntos, u otros dispositivos que se ajusten a las características y necesidades individuales.
- **Sillas de ruedas en la infancia:** Deben proveerse de forma temprana, incluso de manera sustitutiva, desde la primera infancia.
- **Sillas de ruedas activas:** Ligeras, con marco rígido/semirrígido y asiento adaptado; en casos graves, chasis personalizado.
- **Movilidad asistida:** Mediante motor eléctrico adicional o dispositivo de tracción acoplado.
- **Sillas de ruedas de propulsión eléctrica:** Para ayudar al paciente a desplazarse, tanto en interiores como en exteriores, se pueden utilizar dispositivos con funciones avanzadas. Estos incluyen características como

la bipedestación, elevadores, reclinación, control multimodal y brazos robóticos, que se adaptan a las necesidades del paciente.

- **Sillas de baño:** Teniendo en cuenta que las personas con AME no tienen un control antigravitatorio, la actividad del baño puede ser riesgosa, por lo que se requiere de sistemas de sedestación para realizar esta actividad. Para su prescripción, se requiere de un adecuado conocimiento de las condiciones arquitectónicas donde se va a realizar el baño.

Consideración especial: Se debe considerar la prescripción de sistemas de comunicación alternativa y aumentativa para pacientes con dificultades para hablar. El equipo interdisciplinario debe evaluar y recomendar estas herramientas, que se clasifican en dispositivos de baja y alta tecnología, para mejorar la comunicación el paciente.

Gastroenterología – Nutrición (para tipo 1, precoz y grave)

Se debe realizar evaluación de los trastornos de motilidad (superior y gástrico), así como la capacidad deglutoria y videocinedeglución (faringografía) por parte de especialistas de fonoaudiología, o radiología (ver lineamientos pregunta 4 para ampliar).

Evaluación de la deglución

- Se deberán detectar los trastornos de la deglución mediante preguntas dirigidas y observación clínica.
- Se debe garantizar que el niño reciba una alimentación adecuada, con especial atención al riesgo de atragantamiento e inhalación de alimentos o saliva.
- Se recomienda adaptar las texturas y el espesamiento de líquidos como medidas para facilitar la deglución.

Estrategias de soporte nutricional

- El uso de sonda nasogástrica podrá emplearse en casos de alteración en la deglución o un evento respiratorio agudo que implique la deglución segura. Esta sonda debe ser temporal debido a los riesgos asociados que puede generar.
- Las preparaciones lácteas infantiles de la primera y segunda edad pueden mantenerse y la adaptación del tipo de leche dependerá de las

necesidades calóricas y la tolerancia digestiva individual y será formulada con supervisión y apoyo de un nutricionista dietista.

Complicaciones digestivas relacionadas con disautonomía

- Se debe vigilar la aparición de episodios agudos de gastroenteritis, los periodos de estancias hospitalarias prolongadas, el sometimiento a cirugías o a otros procedimientos que generen estrés o cualquier otro evento que lleve a dilatación gástrica aguda.

Cuidado paliativo, manejo del dolor y confort en las personas con AME

- Las personas con AME tipo 0, 1 y 2 independientemente de si han o no recibido tratamiento modificador de la enfermedad deben considerarse personas con limitantes potenciales de la vida. Por lo tanto, se debe evaluar periódicamente la necesidad de cuidados paliativos generales o especializados, incluida la planificación anticipada de la atención, y en caso de ser necesario se debe suministrar cuidado paliativo según las indicaciones dadas previamente.
- En las personas con AME 5q que desarrollan comorbilidades que limitan su esperanza de vida, independientemente de las intervenciones terapéuticas, se debe evaluar periódicamente la necesidad de cuidados paliativos generales o especializados, incluida la planificación anticipada de la atención.
- El tratamiento del dolor y la garantía de confort permanente deben considerarse objetivos fundamentales en el abordaje de estos pacientes.
- La interconsulta con cuidado paliativo, idealmente pediátrico, debe iniciarse tempranamente cuando haya alta sospecha del diagnóstico o éste confirmado.
- Los niños con AME tipo 1 precoz suelen desarrollar signos de malestar de origen multifactorial, secundarios a inmovilización, aspiraciones, congestión, disnea progresiva, los cuales se manifiestan en forma de gemidos, inicialmente intermitentes y posteriormente casi permanentes. Por lo tanto, para el manejo a nivel farmacológico de este debe emplear las escalas de la OMS como:

Escalón 1: Acetaminofén o paracetamol (venoso cada 6 horas) y antiinflamatorios no esteroides (AINES) en mayores de 6 meses; para dolor moderado considerar ibuprofeno oral.

Escalón 3: Opioides fuertes como morfina en gotas o ampolla (vía oral, venosa o subcutánea), o hidromorfona (vía venosa o subcutánea), o fentanilo (vía venosa). El fentanilo está restringido para pacientes en unidad cuidados intensivos.

Precaución: Dado que la morfina puede provocar estreñimiento y/o retención urinaria (aunque no es tan frecuente), se recomienda asociar un tratamiento laxante, dependiendo del tiempo de vida estimado del paciente.

Consideración especial: En caso de tener un paciente con alteración en función renal considerar el uso de hidromorfona o fentanilo en primera línea.

- La disnea puede aliviarse con opioides por vía subcutánea o venosa (el opioide de elección es la morfina) y, en caso de persistir, administrar benzodiacepina (la de elección es midazolam administrado de forma subcutánea o venosa).
- Para el manejo de los signos de ansiedad relacionados con la sensación de asfixia, emplear benzodiazepinas, preferiblemente: Clonazepam (oral), lorazepam (oral) o midazolam (venoso o subcutáneo). Estos fármacos pueden administrarse de forma aislada o combinados con opioide, en caso que la ansiedad este ocasionada por dolor o sea de origen respiratorio.
- Siempre se debe elegir la vía más sencilla, menos invasiva y lo más tolerable posible para el paciente.

Participación de la familia y/o cuidador

- Se debe procurar que el paciente pueda contar con una adecuada red de cuidado y de apoyo, con adherencia y asistencia al programa de atención integral de acuerdo con las pautas establecidas por el equipo interdisciplinario.
- Se debe brindar información completa y sencilla del proceso de intervenciones farmacológicas y no farmacológicas, asegurando siempre la adecuada comprensión y el involucramiento de familiares/cuidadores como parte fundamental dentro del proceso de tratamiento de la AME-5q.

- Toda persona con AME-5q debe contar con acompañamiento en salud mental de forma continua e integrada dentro del programa de rehabilitación, con énfasis en apoyo psicológico al paciente y su familia, intervención temprana en síntomas de ansiedad/depresión, y fortalecimiento de la adaptación psicosocial y escolar (ver lineamientos para pregunta 6 y 7).

8.4 Pregunta 4

8.4.1 ¿Qué intervenciones farmacológicas y no farmacológicas son necesarias para disminuir el riesgo de complicaciones y promover la estabilidad clínica y la calidad de vida de las personas con AME?

Vacunación/inmunización

- Se deben realizar las vacunaciones estándar para lactantes, niños, adolescentes y adultos con AME-5q según las recomendaciones del Programa Ampliado de Inmunización (PAI).
- Las personas con AME-5q tipo 1 y menores de 2 años, deben recibir tratamiento profiláctico anti-virus sincitial respiratorio (VSR) utilizando el o los medicamentos autorizados en el país para tal fin.
- Las personas con AME-5q deben recibir anualmente una vacuna contra la influenza a partir de los 6 meses de edad, independientemente de si reciben o no tratamiento farmacológico.
- Se debe realizar vacunación antineumocócica con el esquema establecido por el PAI.
- Las personas con AME-5q, dado que son pacientes de alto riesgo, deben recibir un refuerzo adicional al establecido por el PAI, con vacuna antineumocócica a los 2 años de edad, según lo establezca el Ministerio de Salud y Protección Social y luego cada 5 años.
- Las personas con AME-5q deben recibir la vacuna contra la COVID-19 a partir de los 6 meses de edad y los refuerzos serán acorde a la vacuna que esté disponible en el país al momento de la aplicación.

- **Consideración especial:** Las personas con AME-5q deberán recibir las medidas inmunoprofilácticas activas o pasivas que determine el Ministerio de Salud y Protección Social.

Prevención de salud ósea

- Todas las personas con AME-5q deben someterse a un control anual de los niveles de vitamina D3, relación calcio/fósforo en orina y densitometría ósea (cuando se estime conveniente) y si es necesario, dar suplementación con vitamina D3 para prevenir la deficiencia de vitamina D o la osteomalacia.

Prevención ortopédica

- Se debe realizar una radiografía de pelvis a los seis meses para detectar a tiempo una descentración de cadera y ésta debe ser repetida en caso de displasia o luxación de cadera.

Fisioterapia

Se recomienda que los padres y cuidadores de niños con AME reciban educación proactiva y sistemática para la aplicación de planes caseros de ejercicio y estimulación. Estos planes deben:

- Estar adaptados a la edad y el estado funcional del niño.
- Ser fáciles de aplicar en el hogar y ajustables según las necesidades cambiantes.
- Promover la movilidad, la prevención de contracturas y el bienestar integral.
- Incluir orientación continua por parte del equipo interdisciplinario para garantizar seguridad y adherencia.
- De esta manera, se favorece la participación activa de las familias en el proceso de rehabilitación, fortaleciendo la autonomía, la calidad de vida y el impacto positivo de los tratamientos disponibles.

Salud oral

- Se debe solicitar valoración por odontología u odontopediatría según pertinencia ya que las caries dentales pueden conllevar a infecciones, mayor gasto energético secundario, deterioro nutricional y otras complicaciones.

Equipos de apoyo

- Para la elección de ayudas técnicas individualizadas, es necesario definir el objetivo de la indicación, idealmente por un equipo interdisciplinario; si aplica, realizar la prueba del dispositivo de apoyo, efectuar la prescripción médica y revisar a mediano y largo plazo el cumplimiento de los objetivos de provisión establecidos. Consultar lineamientos pregunta 3 sección tratamiento no farmacológico para ampliar el contexto.

Higiene bronquial/cuidado respiratorio

- Se debe realizar a diario movilización y eliminación de secreciones pulmonares mediante técnicas de higiene bronquial de forma segura y efectiva para prevenir complicaciones respiratorias como atelectasias e infecciones. Lo anterior considerando la edad, fenotipo clínico y capacidad funcional del paciente.
- Se debe capacitar a cuidadores y familias en técnicas básicas de higiene bronquial y en la ejecución de maniobras básicas de tos asistida para aplicación domiciliaria.
- Se debe capacitar a cuidadores y familias en el reconocimiento de signos de dificultad respiratoria o infecciones tempranas para acudir de inmediato al servicio de salud.
- Se debe brindar asistencia mecánica y/o manual de la tos según el estado clínico del paciente y la evaluación clínica de la capacidad para toser.
- Se debe brindar entrenamiento a las familias para la utilización del asistente mecánico de la tos y de las diferentes maniobras para la asistencia manual.

Nutrición y alimentación segura

- Se debe evaluar periódicamente la deglución y el estado nutricional, con intervenciones oportunas para prevenir aspiraciones y desnutrición.
- Se debe garantizar alimentación adecuada y suministro de forma segura prestando especial atención al riesgo de atragantamiento e inhalación de alimentos o saliva.
- Se recomienda adaptar las texturas y el espesamiento de líquidos como medidas para facilitar la deglución.
- Se deben mantener rutinas de hidratación y dieta balanceada.

Recomendaciones adicionales

- Se debe promover de manera activa y permanente la adherencia de las familias y cuidadores a las recomendaciones médicas para prevenir complicaciones.
- Dentro del proceso de atención farmacéutica y seguimiento farmacoterapéutico es importante que el químico farmacéutico evalúe todos los aspectos de la terapia, incluyendo adherencia al tratamiento, dosificación, interacciones medicamentosas, entre otros.

Consideración especial

- Todas las atenciones en salud que reciban las personas con AME, deberán estar enmarcadas, además, en lo definido por la resolución 2696 de 2024 y el decreto 780 de 2016, garantizando entre otros, atributos de calidad, oportunidad, continuidad y accesibilidad a los servicios que esta población reciba.

8.5 Pregunta 5

8.5.1 ¿Cuáles son los componentes mínimos que aseguran un seguimiento clínico y paraclínico adecuado, incluyendo su frecuencia en personas con AME?

Seguimiento del tratamiento no farmacológico y manejo integral

- Se recomienda que la frecuencia del seguimiento clínico de las personas con AME se ajuste a la gravedad de la enfermedad. Las personas con AME tipo 1, deben ser catalogados como urgentes al momento del diagnóstico y tratados como tal para el inicio de tratamiento integral. Para el seguimiento crónico de AME tipo 1 se aconseja una evaluación al menos cada 3 a 6 meses y las personas con AME tipos 2 y 3, el seguimiento puede ser cada 6 a 12 meses.
- En el caso de niños diagnosticados con AME-5q mediante el tamizaje y que tienen cuatro copias del gen *SMN2*, se debe monitorear el inicio de los síntomas. Ante cualquier indicio de aparición de síntomas durante el examen neuromuscular se debe valorar el inicio terapia (ver lineamientos de pregunta 3).
- En niños, si después de la valoración clínica, el paciente no es elegible para tratamiento modificador de la enfermedad, se deben realizar evaluaciones neuromusculares regulares que se centren en la fuerza, los reflejos y las fasciculaciones, sin olvidar los compromisos en otros sistemas (ejemplo: respiratorio y sueño), considerando siempre el manejo integral. El seguimiento de preferencia, debe realizarse en centros de referencia o centros especializados neuromusculares con un equipo interdisciplinario para el manejo integral (ver lineamientos pregunta 6).
- Los pacientes adultos con AME-5q que no reciben terapias modificadoras de la enfermedad, deben someterse a controles anuales en centros especializados en la atención de enfermedades neuromusculares, incluso si los síntomas parecen estables. Se recomienda que los profesionales como fisioterapeutas y médicos especialistas en medicina física y rehabilitación, utilicen para el seguimiento, las siguientes escalas funcionales de acuerdo con la edad y capacidad motora del paciente:

Tipo de AME	Edad	Escala recomendada
Tipo 1	Menores de 2 años	CHOP-INTEND
	Niños desde los 2 meses. Inicio de los síntomas antes de los 6 meses	HINE-2
	Pacientes con inicio temprano de la enfermedad (hasta los 2 años)	CHOP-INTEND BSID-III HINE-2
Tipo 2 y 3	Lactantes hasta los 2 años	HINE-2
	Válida a partir de los 2 años de edad hasta 25 años. Pacientes pediátricos y adultos, ambulantes o no ambulantes	HFMSE
	Niños desde los 2 años de edad hasta 25 años. Ambulantes o no ambulantes	RULM

Tipo de AME	Edad	Escala recomendada
	Preferida en personas más jóvenes, especialmente de 2 a 5 años y en personas no ambulantes con edad entre 2 y 25 años	MFM*
	Niños desde los 2 años de edad hasta 25 años	SMAIS
	Pediátricos (> 5 años) y adultos ambulantes. Reconsiderar la prueba en <5 años si el paciente tiene la capacidad cognitiva para comprender la prueba y seguir indicaciones	6MWT#
	A partir de los 6 años (estado madurativo que acata comandos)	Otras: La función respiratoria, la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1); el flujo máximo de tos (PCF) y la presión inspiratoria nasal (SNIP)

Fuente: elaboración propia. *Se puede emplear la versión 20 o la 23 de acuerdo con la edad o al desarrollo maduración del paciente. #En personas con AME tipo 2 con capacidad de marcha independiente o con mínima asistencia, se recomienda la aplicación del test de marcha de 6 minutos como parte del seguimiento funcional. El test debe realizarse en condiciones estandarizadas, con monitorización de fatiga y saturación de oxígeno. **CHOP-INTEND**: Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; **HINE-2**: Hammersmith Infant Neurological Examination, Module 2; **BSID-III**: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third edition"; **HFMSE**: Hammersmith Functional Motor Scale Expanded; **RULM**: Revised Upper Limb Module"; **MFM**: Motor Function Measure; **SMAIS**: Spinal Muscular Atrophy Independence Scale; **6MWT**: 6-Minute Walk Test.

Consideración adicional: En Colombia, ante la falta de validación local de las escalas, es importante implementar programas de capacitación. Se recomienda que los centros especializados entrenen a los profesionales en su aplicación, asegurando así la comprensión teórica, la práctica supervisada y la estandarización para una evaluación precisa.

- Se recomienda implementar un seguimiento médico regular y según necesidad, para detectar de manera precoz posibles complicaciones respiratorias, neurológicas, ortopédicas, digestivas, metabólicas, hormonales, renales y nutricionales (ver recomendación de la frecuencia según el tipo de AME en la parte superior) y revisar en el mediano y largo plazo, el cumplimiento de los objetivos de provisión establecidos para las ayudas técnicas individualizadas.

- Se recomienda una evaluación periódica de la función respiratoria, adaptada a la capacidad motora de cada paciente, utilizando los siguientes parámetros:

En los grupos de pacientes que no se sientan y en aquellos que sí se sientan: El monitoreo debe centrarse en la evaluación de los siguientes indicadores de deterioro respiratorio: necesidad de ventilación no invasiva o invasiva, cambios en el tiempo de uso diario de la ventilación no invasiva, número y frecuencia de infecciones pulmonares recurrentes, presencia de atelectasia y número de hospitalizaciones al año y su duración.

- El monitoreo debe realizarse con pruebas de función pulmonar cada 6 a 12 meses según necesidad del paciente como espirometría u oscilometría, presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima, gases arteriales y una prueba de flujo máximo de tos. Adicionalmente, parámetros del sueño (polisomnografía) y SNIP nasal (ver lineamientos de la pregunta 3).

En pacientes que caminan: Se debe realizar un seguimiento más detallado de la función pulmonar con espirometría (a partir de los 6 años) presión inspiratoria máxima, presión espiratoria máxima y una prueba de flujo máximo de tos. También, podría iniciarse desde los 4 años en niños que colaboren con la realización de la prueba.

Además de la espirometría (capacidad vital forzada en sentado y supino), las presiones respiratorias máximas (inspiratoria máxima, espiratoria máxima o SNIP) y la prueba de flujo máximo de tos, se recomienda la realización del test de marcha de seis minutos (6MWT) para evaluar la capacidad funcional global, la resistencia al esfuerzo y la aparición de fatiga. También, en este grupo puede emplearse la oscilometría de impulsos en aquellos con limitaciones para la espirometría convencional, especialmente en la infancia. La polisomnografía está indicada cuando la capacidad vital forzada cae por debajo del 60% del valor predicho o si existen síntomas de hipoventilación nocturna. La frecuencia de evaluación sugerida es cada 6 a 12 meses, acortándose a cada 3-6 meses en presencia de cambios clínicos relevantes o durante el seguimiento de terapias modificadoras de la enfermedad.

- Se recomienda una evaluación periódica de la función bulbar, adaptada a la capacidad motora de cada paciente, utilizando los siguientes parámetros:

En pacientes que no se sientan y aquellos que se sientan: Evaluar con un estudio de videofluoroscopia de la deglución (cinedeglución) y una valoración clínica del riesgo de aspiración por fonoaudiología de forma periódica cada 6 a 12 meses o según su clínica.

En pacientes que caminan: valoración clínica del riesgo de aspiración por fonoaudiología de forma periódica cada 12 meses o según su clínica.

- En el seguimiento nutricional se recomienda una evaluación clínica periódica que incluya los siguientes parámetros clave: peso y talla o longitud en menores 5 años, índice de masa corporal en mayores de 5 años y percentil > 3 o puntuación Z > -2.
- Se recomienda que, en cada sesión o control de seguimiento, el equipo de interdisciplinar dedique un tiempo para educar y reforzar la importancia del cumplimiento estricto del tratamiento farmacológico y no farmacológico. Es importante que el paciente (adolescentes y adultos), los padres o los cuidadores comprendan la relevancia de:

Adherencia al tratamiento: Cumplimiento en la toma y administración correcta de los medicamentos.

Cuidados de soporte: La implementación de los cuidados o medidas no farmacológicas relacionados con la enfermedad.

Asistencia a controles: La importancia de cumplir con el seguimiento programado con el equipo interdisciplinar.

- Se recomienda la recopilación sistemática de datos clínicos y de seguimiento de la persona con AME-5q, a través de registros clínicos nacionales e internacionales para avanzar en el conocimiento y comportamiento de la enfermedad.

Seguimiento del tratamiento farmacológico

- El seguimiento de los pacientes debe ser integral y centrarse en la evaluación periódica de la función motora, la función respiratoria, la función bulbar (habla y deglución), calidad de vida y el estado nutricional.
- Para evaluar la respuesta a las terapias farmacológicas, es fundamental utilizar escalas clínicas e instrumentos de evaluación validados en cada etapa del seguimiento del paciente.

- En el tratamiento con nusinersen se recomienda monitorizar cada 4 meses el nivel de proteínas en orina, el recuento de plaquetas y la función renal. La frecuencia de estos exámenes puede ajustarse según el historial clínico de cada paciente y la aparición de cualquier evento adverso, pudiendo requerirse pruebas más frecuentes para garantizar su seguridad (ver lineamientos pregunta 3). Se recomienda que la aplicación de escalas funcionales, estas deben realizarse en el mejor contexto posible:
 1. Realizarse en un centro de referencia o en un centro especializado en enfermedades neuromusculares, siempre en el mismo sitio.
 2. Con alimentación previa adecuada.
 3. Permitir que el paciente se recupere de forma completa entre las pruebas (intervalo entre 6 a 18 horas de descanso).
 4. Se sugiere que se realicen las pruebas funcionales en días separados
 5. Que se realicen por personal capacitado.
 6. Se deben realizar al segundo mes después del inicio de tratamiento modificador de la enfermedad y repetirse según el tratamiento indicado (ver lineamiento de la pregunta 3).
- En el tratamiento con risdiplam se recomienda un seguimiento de rutina cada 6 meses, en el cual se debe hacer un control de laboratorio que incluya evaluación del nivel de proteínas en orina, recuento de plaquetas y medición de enzimas hepáticas (en suero) (ver lineamientos pregunta 3).
- El monitoreo de la terapia génica (onasemnogén abeparvovec) requiere realizar un seguimiento con pruebas de coagulación, hemograma, pruebas de función renal y medición de troponinas (I o T), durante las dos semanas siguientes a la administración y después de manera mensual, trimestral o semestral según la edad del paciente. Estos análisis deben llevarse a cabo antes de la administración del tratamiento y, posteriormente, en intervalos específicos durante y después del uso de corticosteroides, (ver indicaciones adicionales en lineamientos de uso de terapia génica, pregunta 3).
- En pacientes que hayan recibido terapia génica se debe realizar un seguimiento periódico de niveles de transaminasas y bilirrubinas controles de acuerdo a los requerimientos clínicos) y después de manera mensual,

trimestral o semestral de acuerdo a la edad del paciente (ver indicaciones adicionales en lineamientos de uso de terapia génica, pregunta 3).

- En pacientes que hayan recibido terapia génica, estén clínicamente estables, y no tengan evidencia de hallazgos relevantes después de la reducción gradual de corticosteroides, se debe realizar el seguimiento de la función hepática cada 15 días durante un mes más.
- Si durante el seguimiento de pacientes que hayan recibido terapia génica, se presentan niveles elevados de transaminasas que no respondan adecuadamente a una dosis de 1 mg/kg/día de prednisona, se debe remitir de inmediato a urgencias para valoración y seguimiento por un médico gastroenterólogo pediatra y de ser posible a un hepatólogo pediatra.

8.6 Pregunta 6

8.6.1 ¿Cuáles profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con AME y cómo debe garantizarse la articulación de una red de atención a lo largo del proceso?

El cuidado integral de las personas con AME-5q requiere un enfoque interdisciplinario, coordinado y centrado en la calidad de vida, que debe iniciarse lo más tempranamente posible y adaptarse tanto a la gravedad de la enfermedad (tipo y subtipo de AME) como a la edad del paciente.

- La atención debe estar centralizada en centros de referencia o especializados en enfermedades neuromusculares, donde se facilita un abordaje integral y articulado.
- El liderazgo debe ser compartido entre neurólogo pediatra (niños, niñas y adolescentes) o neurólogo (adultos), el médico especialista en medicina física y rehabilitación y médico genetista para anticipar complicación y coordinar las intervenciones necesarias.

- Se debe contar con coordinadores de atención o gestores de casos, cuya función sea planificar, implementar, priorizar y articular los servicios de acuerdo con las necesidades del paciente.
- Se deberá contar con un equipo de rehabilitación que tendrá como labor diseñar y ejecutar planes de tratamiento personalizados, alineados con los dominios de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, la Discapacidad y la Salud (CIF), orientados a mejorar la autonomía y funcionalidad del paciente. Este equipo debe estar liderado por un especialista en medicina física y rehabilitación
- Se debe contar con un neumólogo pediatra que es fundamental para evaluar el compromiso respiratorio de las personas con AME-5q, dado que es la principal causa de muerte y complicación que se quiere evitar ante el inicio de tratamiento.
- Se requiere contar con un ortopedista infantil y un ortopedista especialista en cirugía de columna según necesidad cuya atención debería realizarse en un centro de atención especializada en enfermedades neuromusculares.
- El manejo del bienestar psicosocial es un componente esencial para la atención integral de las personas con AME y sus familias. Esta atención debe abordar el desarrollo social y cognitivo, la calidad de vida y todos aquellos factores que influyen en el funcionamiento del paciente y su familia en distintos entornos, como el hogar, la escuela o el trabajo.
- El manejo de la persona con AME debe incluir profesionales de salud mental como psicólogos, psiquiatras o neuropsicólogos (ante necesidad cognitiva), así como un trabajador social con experiencia en trastornos crónicos. Las evaluaciones por estos especialistas son especialmente importantes en momentos clave: al recibir el diagnóstico, antes de que el paciente comience su etapa escolar y ante cualquier cambio en su función o estado de salud.
- El neuropsicólogo debe realizar evaluación completa de necesidades psicosociales mediante pruebas estandarizadas que permitan evaluar el desarrollo cognitivo, las habilidades académicas y el funcionamiento social del niño, así como su ajuste emocional y la regulación conductual. Los

resultados deben interpretarse considerando el contexto médico y pueden servir para crear planes de intervención personalizados para el hogar y la escuela.

- Durante la consulta multidisciplinaria un clínico de salud mental debe estar involucrado para evaluar el bienestar psicológico del paciente, los padres y los hermanos.
- Un trabajador social con experiencia en trastornos crónicos deberá apoyar a la familia en la adaptación y facilitar el acceso a recursos disponibles.
- Se recomienda implementar adaptaciones educativas y acompañamiento terapéutico (ocupacional, físico y neuropsicológico) para garantizar la inclusión escolar y social.
- El médico general, médico familiar y enfermera profesional deben brindar atención de primera línea para problemas médicos agudos y crónicos asegurando la continuidad del cuidado a lo largo de la vida y facilitando la coordinación con especialistas.
- Se debe fomentar la vinculación de las familias y pacientes a redes de apoyo comunitarias y asociaciones de pacientes, que proporcionan acompañamiento y herramientas para afrontar la enfermedad.
- El equipo interdisciplinario para el manejo integral de AME-5q deberá estar conformado por:

Equipo básico de atención

- Neurólogo pediátrico (niños, niñas y adolescentes)
- Neurólogo de adultos
- Médico Genetista
- Médico especialista en medicina física y rehabilitación
- Neumología pediátrica
- Ortopedista infantil (especialista en manejo de columna)
- Pediatra
- Médico general o médico familiar
- Médico internista
- Nutricionista
- Enfermeras profesionales

<p>El equipo debe estar liderado por:</p> <ul style="list-style-type: none">• Neurólogo pediátrico (niños, niñas y adolescentes) o neurólogo de adultos, o• Médico Genetista, o• Médico especialista en medicina física y rehabilitación <p>Nota: El líder del equipo puede variar de acuerdo con la institución, este liderazgo debe ser compartido.</p>
<p>Equipo de rehabilitación</p> <ul style="list-style-type: none">• Fisioterapeuta• Terapeuta ocupacional• Terapeuta respiratoria• Fonoaudiólogo <p>Nota: El liderazgo de este equipo debe estar a cargo de un médico especialista en medicina física y rehabilitación</p>
<p>Salud mental y apoyo psicosocial</p> <ul style="list-style-type: none">• Psicólogo• Psiquiatra• Neuropsicólogo (si hay necesidades cognitivas específicas)• Trabajador social con experiencia en enfermedades crónicas
<p>Equipo extendido</p> <ul style="list-style-type: none">• Gastroenterólogos• Cardiólogos• Cuidado paliativo• Cuidado crítico• Endocrinología• Otros profesionales según la necesidad individual del paciente
<p>Coordinación de la atención</p> <ul style="list-style-type: none">• Gestor/a de casos o coordinador/a de atención en centros de referencia
<ul style="list-style-type: none">• Todos los profesionales de la salud deben tener capacitación específica en manejo de AME.• Se debe establecer una ruta de atención entre el programa de atención pediátrico y el programa de atención para adultos en el período de transición de la adolescencia a la adultez.

8.7 Pregunta 7

8.7.1 ¿Qué estrategias deben considerarse para integrar activamente a las personas con AME, familiares, cuidadores y organizaciones de pacientes, con el fin de promover la adherencia al tratamiento integral, la participación en la toma de decisiones y la calidad de vida?

El abordaje del manejo de la AME requiere un enfoque colaborativo e integral, al cual se deben integrar activamente a los pacientes, familiares y cuidadores, empoderándolos para tomar un rol central en su propio bienestar.

- Las personas con AME y sus cuidadores deben ser incluidos en cada fase, desde el diagnóstico y el inicio de la atención integral hasta la toma de decisiones terapéuticas (manejo farmacológico y no farmacológico).
- Se recomienda garantizar la participación activa de las familias en la toma de decisiones. Para ello se sugieren las siguientes estrategias:
 - Asegurar que las familias cuenten con información completa, comprensible, suficiente y oportuna para participar en decisiones críticas.
 - Fomentar procesos de decisión compartida, en los cuales se respeten los valores, creencias y preferencias familiares.
 - Facilitar la presencia de equipos interdisciplinarios (psicología, trabajo social, cuidados paliativos) para apoyar la deliberación conjunta.
- Se recomienda que tanto la comunicación del diagnóstico AME como cada decisión trascendental en el manejo de la condición se realicen en un espacio privado y seguro, con acompañamiento psicosocial, utilizando un lenguaje claro, empático y comprensible, ofreciendo la información de manera gradual, promoviendo la toma de decisiones compartida con la familia y garantizando seguimiento posterior para resolver dudas, contener la carga emocional y orientar sobre opciones terapéuticas y de apoyo disponibles.

- Se recomienda articular el cuidado de las personas con AME y sus familias con organizaciones de pacientes, reconociendo su papel en el apoyo educativo, emocional y social, así como en la orientación sobre redes de cuidado y recurso disponibles, garantizando su participación como aliados en el proceso.
- Los profesionales de la salud deben comprender y entender la salud mental de los pacientes y sus familias, dado que enfrentan una carga psicológica por el diagnóstico y la dependencia de un cuidador, incertidumbre por el futuro y el deterioro de la salud, alta demanda de tiempo para cuidado del paciente e incertidumbre por el riesgo de poder tener otros hijos afectados.
- Se deben abordar proactivamente factores de riesgo como los síntomas de salud mental y física, los problemas económicos asociados al cuidado, la mayor gravedad de los tipos de AME (1 y 3) y el impacto inmediato tras un diagnóstico positivo, con el objeto de mejorar la calidad de vida de los padres de niños y adolescentes afectados con AME-5q.
- Se debe promover activamente intervenciones como la cirugía de columna (en los casos que sea viable), el entrenamiento físico y la atención multidisciplinaria, dado que esto se asocia a resultados positivos en la calidad de vida de los cuidadores.
- Es fundamental que los programas de apoyo a los padres se enfoquen en los efectos negativos más comunes del cuidado, como los trastornos del sueño, la aparición de síntomas de salud física y mental, y los ajustes significativos en sus vidas personales y laborales, incluyendo las dificultades financieras. Se sugiere la valoración por un profesional de psicología al grupo familiar o cuidadores principales ante la presencia de estas situaciones.
- Se debe promover el acceso a redes de apoyo, ofrecer recursos para el manejo conductual y brindar apoyo diferenciado según la gravedad de la enfermedad para mitigar el alto nivel de estrés de los padres de personas con AME que se asocia directamente con una menor calidad de vida y peor funcionamiento familiar.

- Se debe priorizar la evaluación y el tratamiento de los síntomas de ansiedad y depresión en los cuidadores.
- Se recomienda fomentar la promoción de la participación de los cuidadores en actividades sociales y de ocio como una medida clave para reducir la carga de cuidado y mejorar su bienestar psicológico general.

9. Referencias bibliográficas

1. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Évaluation de la pertinence du dépistage néonatal de l'amyotrophie spinale. Québec (QC), Canada, 2021.
2. Guidelines Clinical Guidelines. Preconception and prenatal genetic screening. Guideline No. MN24.36-V1-R29. Brisbane (AU): Queensland Health, 2024.
3. MedlinePlus. Enfermedades genéticas [Internet]. [citado 6 de octubre de 2025]. Disponible <https://medlineplus.gov/spanish/geneticdisorders.html>
4. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de la atrofia muscular espinal. Resolución 3041/2019, Argentina, 2019; 2019 [Internet]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/infoleg/res3041-331664.pdf>.
5. Congreso de la República de Colombia. Ley Estatutaria 1751 de 2015, Colombia; 2016 [Internet]. Disponible en: https://www.cancilleria.gov.co/sites/default/files/Normograma/docs/pdf/ley_1751_2015.pdf.
6. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 429 de 2016, Colombia; 2016 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%2004%20de%202016.pdf.
7. British Society of Physical & Rehabilitation Medicine (BSPRM). The role of palliative care interventions for people living with long term neurological conditions, United Kingdom, 2022.
8. National Human Genome Research Institute. Glosario parlante de términos genómicos y genéticos.
9. Liu W, Xie CC, Zhu Y, Li T, Sun J, Cheng Y, et al. Homozygous Deletions and Recurrent Amplifications Implicate New Genes Involved in Prostate Cancer. Neoplasia. 2008;10(8):897-907.
10. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 412 del 2000, Colombia; 2000 [Internet]. Disponible en: <https://convergenciacnoa.org/wp-content/uploads/2017/07/Resolucion-412.pdf>.
11. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3280 de 2018, Colombia; 2018 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%203280%20de%2020183280.pdf.
12. Scherl SA, Hasley BP. Adolescent idiopathic scoliosis: Clinical features, evaluation, and diagnosis [Internet]. 2024 [citado 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/adolescent-idiopathic-scoliosis-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>

13. Mayo Clinic. Scoliosis [Internet]. 2025 [citado 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/scoliosis/symptoms-causes/syc-20350716>
14. Instituto Nacional del Cáncer. Exón [Internet]. [citado 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/def/exon>.
15. Fundación Instituto Roche. Glosario de genética. [citado 6 de octubre de 2025]. Exón - Exon. Disponible en: <https://www.institutoroche.es/recursos/glosario/Ex%C3%B3n>
16. Instituto Nacional del Cáncer. Fenotipo [Internet]. [citado 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/fenotipo>
17. Instituto Nacional de C. Diccionario de genética del NCI. EEUU.
18. Luque J, Herráez Á. Texto ilustrado de Biología Molecular e Ingeniería genética. Conceptos, Técnicas y Aplicaciones en ciencias de la salud. Ediciones Harcourt, S.A. Madrid, España. 2001, pág 243. ISBN: 84-81-74-505-7
19. Nussbaum RL, McInnes RR, Huntington F, Hamosh A. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Seventh Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. 116 p.
20. Patel BK, Albert RK. Insuficiencia respiratoria [Internet]. [citado 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-pulm%C3%B3n-y-las-v%C3%ADas-respiratorias/insuficiencia-respiratoria-y-s%C3%ADndrome-de-dificultad-respiratoria-aguda/insuficiencia-respiratoria>
21. National Human Research Institute. Mutación [Internet]. [citado 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mutacion#:~:text=Una%20mutaci%C3%B3n%20es%20una%20cambio,mut%C3%A1genos%20o%20una%20infecci%C3%B3n%20viral>
22. Universidad Nacional Autónoma de México. Mutaciones [Internet]. [citado 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://e1.portalacademicocch.unam.mx/alumno/biologia1/unidad3/mutaciones/introduccion#:~:text=%C2%BFPor%20qu%C3%A9%20hay%20diversidad%20en,importancia%20en%20la%20variabilidad%20biol%C3%B3gica>
23. Diccionario Español de Ingeniería, Real Academia de Ingeniería. Mutación intragénica [Internet]. [citado 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://diccionario.raing.es/es/lema/mutaci%C3%B3n>

- intrag%C3%A9nica#:~:text=Definici%C3%B3n:,y%20origina%20un%20
in dividuo%20mutante.
- 24. Hughes K, Maloy SR. Brenner's encyclopedia of genetics. 2a ed. London: Academic Press, Elsevier Science, 2013.
 - 25. Rosen HN, Drake MT. Clinical manifestations, diagnosis, and evaluation of osteoporosis in postmenopausal women [Internet]. 2024 [citado 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-evaluation-of-osteoporosis-in-postmenopausal-women>
 - 26. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. Parálogo [Internet]. [citado de octubre de 2025]. <https://dicciomed.usal.es/palabra/paralogia>
 - 27. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 207 de 2024, Colombia; 2024 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%2020207de%202024.pdf.
 - 28. Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurogenetics. Chinese for three levels of prevention of spinal muscular atrophy. Chin J of Neurol. 2023;56(5):476-84.
 - 29. Schroth M, Deans J, Arya K, Castro D, De Vivo DC, Gibbons MA, et al. Spinal Muscular Atrophy Update in Best Practices: Recommendations for Diagnosis Considerations. Neurol Clin Pract. 2024;14(4):e200310.
 - 30. Blaschek A, Vill K, Muller-Felber W, Schara U. [Molecular therapies in childhood neuromuscular disorders-definite hope versus unknown pitfalls]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2020;63(7):891-7.
 - 31. Gunther R, Wurster CD, Brakemeier S, Osmanovic A, Schreiber-Katz O, Petri S, et al. Long-term efficacy and safety of nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a prospective European multinational observational study. Lancet Reg Health Eur. 2024;39:100862.
 - 32. Ito M, Yamauchi A, Urano M, Kato T, Matsuo M, Nakashima K, et al. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. Brain Dev. 2022;44(1):2-16.
 - 33. Mak CM, Lee JKH, Wong JCL, Law CY, Chan CHT, Yeung CW, et al. Views of the Public and Healthcare Professionals on Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy and the Potential for Detecting Adult-Onset Types in Patients-in-Waiting in Hong Kong. Cureus. 2025;17(2):e79190.
 - 34. Uzelac Z, Schwable B, Dorst J, Rosenbohm A, Wollinsky K, Wurster CD, et al. Pattern of pareses in 5q-spinal muscular atrophy. Ther Adv Neurol Disord. 2024;17:17562864241263420.
 - 35. Ou SF, Ho CS, Lee WT, Lin KL, Jones CC, Jong YJ, et al. Natural history in spinal muscular atrophy Type I in Taiwanese population: A longitudinal study. Brain Dev. 2021;43(1):127-34.

36. Efimova IY, Zinchenko RA, Marakhonov AV, Balinova NV, Mikhalchuk KA, Shchagina OA, et al. Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy Based on the Results of a Large-Scale Pilot Project on 202,908 Newborns. *Pediatr Neurol.* 2024;156:147-54.
37. Gil-Rojas Y, Suarez-Obando F, Amaya-Granados D, Prieto-Pinto L, Samaca-Samaca D, Ortiz B, et al. Burden of disease of spinal muscular atrophy linked to chromosome 5q (5q-SMA) in Colombia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023;23(6):671-82.
38. Aragon-Gawinska K, Mouraux C, Dangouloff T, Servais L. Spinal Muscular Atrophy Treatment in Patients Identified by Newborn Screening-A Systematic Review. *Genes (Basel).* 2023;14(7).
39. Yeo CJJ, Tizzano EF, Darras BT. Challenges and opportunities in spinal muscular atrophy therapeutics. *Lancet Neurol.* 2024;23(2):205-18.
40. Kirschner J, Bernert G, Butoianu N, De Waele L, Fattal-Valevski A, Haberlova J, et al. 2024 update: European consensus statement on gene therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2024;51:73-8.
41. Marti Y, Aponte Ribeiro V, Batson S, Mitchell S, Gorni K, Gusset N, et al. A Systematic Literature Review of the Natural History of Respiratory, Swallowing, Feeding, and Speech Functions in Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(5):889-904.
42. Ropars J, Peudenier S, Genot A, Barnerias C, Espil C. Multidisciplinary approach and psychosocial management of spinal muscular atrophy (SMA). *Arch Pediatr.* 2020;27(7S):7S45-7S9.
43. Nishio H, Niba ETE, Saito T, Okamoto K, Takeshima Y, Awano H. Spinal Muscular Atrophy: The Past, Present, and Future of Diagnosis and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15).
44. Glascock J, Darras BT, Crawford TO, Sumner CJ, Kolb SJ, DiDonato C, et al. Identifying Biomarkers of Spinal Muscular Atrophy for Further Development. *J Neuromuscul Dis.* 2023;10(5):937-54.
45. Zhang W, Feng Y, Yan Y, Yao M, Gao F, Lin W, et al. Health information literacy among children with spinal muscular atrophy and their caregivers. *Ital J Pediatr.* 2024;50(1):157.
46. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 00000023 de 2023, Colombia; 2023 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20023%20de%202023.pdf.
47. Ramdas S, Oskoui M, Servais L. Treatment Options in Spinal Muscular Atrophy: A Pragmatic Approach for Clinicians. *Drugs.* 2024;84(7):747-62.
48. Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, Darras BT, Finkel RS. Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):52.
49. Lopez-Cortes A, Echeverria-Garces G, Ramos-Medina MJ. Molecular Pathogenesis and New Therapeutic Dimensions for Spinal Muscular Atrophy. *Biology (Basel).* 2022;11(6).

50. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6:71.
51. Wirth B, Karakaya M, Kye MJ, Mendoza-Ferreira N. Twenty-Five Years of Spinal Muscular Atrophy Research: From Phenotype to Genotype to Therapy, and What Comes Next. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2020;21:231-61.
52. Covert DD, Le TT, McAndrew PE, Strasswimmer J, Crawford TO, Mendell JR, et al. The survival motor neuron protein in spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 1997;6(8):1205-14.
53. Liu Q, Dreyfuss G. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein. *EMBO J.* 1996;15(14):3555-65.
54. Zhang Z, Lotti F, Dittmar K, Younis I, Wan L, Kasim M, et al. SMN deficiency causes tissue-specific perturbations in the repertoire of snRNAs and widespread defects in splicing. *Cell.* 2008;133(4):585-600.
55. Mentis GZ, Blivis D, Liu W, Drobac E, Crowder ME, Kong L, et al. Early functional impairment of sensory-motor connectivity in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Neuron.* 2011;69(3):453-67.
56. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve.* 2015;51(2):157-67.
57. Chongmelaxme B, Yodsurang V, Vichayachaipat P, Srimatimanon T, Sanmaneechai O. Gene-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy types 1 and 2 : a systematic review and meta-analysis. *Gene Ther.* 2024.
58. Aponte Ribero V, Marti Y, Batson S, Mitchell S, Gorni K, Gusset N, et al. Systematic Literature Review of the Natural History of Spinal Muscular Atrophy: Motor Function, Scoliosis, and Contractures. *Neurology.* 2023;101(21):e2103-e13.
59. Keinath MC, Prior DE, Prior TW. Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance. *Appl Clin Genet.* 2021;14:11-25.
60. Zanoteli E, Araujo A, Becker MM, Fortes C, Franca MC, Jr., Machado-Costa MC, et al. Consensus from the Brazilian Academy of Neurology for the diagnosis, genetic counseling, and use of disease-modifying therapies in 5q spinal muscular atrophy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2024;82(1):1-18.
61. Pace AC, Poon C, Chakraborty P, Oskoui M, McMillan H, Mackenzie A, et al. Systematic review for economic evaluations on newborn screening for spinal muscular atrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2025;22143602251336862.
62. Romanelli Tavares VL, Mendonca RH, Toledo MS, Hadachi SM, Grindler CM, Zanoteli E, et al. Integrated Approaches and Practical Recommendations in Patient Care Identified with 5q Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *Genes (Basel).* 2024;15(7).
63. Dangouloff T, Vrscaj E, Servais L, Osredkar D, Group SNWS. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(6):574-82.

64. Dangouloff T, Lang H, Benmhammed N, Servais L. Newborn screening and rapid genomic diagnosis of neuromuscular diseases. *J Neuromuscul Dis.* 2025;12(2):157-72.
65. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28(2):103-15.
66. Yu H, Wei C, Sun D, Zhang L, Xia Y, Zhu W. Research trends on spinal muscular atrophy from 1995 to 2023: A bibliometric analysis. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(13):e41801.
67. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1782 de 2014, Colombia; 2014 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/normatividad_nuevo/decreto%201782%20de%202014.pdf.
68. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Centro de información online de m. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Onasemnogén abeparvovec. 2014:1-33.
69. Song W, Ke X. Rehabilitation management for patients with spinal muscular atrophy: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2025;20(1):352.
70. Willemse J, Pechmann A, Wider S, Ambs R, Meyer SAN, Cascante I, et al. Evaluating case management for caregivers of children with spinal muscular atrophy type I and II-an exploratory, controlled, mixed-methods trial. *Front Pediatr.* 2023;11:1212012.
71. Australian Government - Department of Health Disability and Ageing. Therapeutic Goods Administration (TGA), Australian, 2025.
72. Goodkey K, Aslesh T, Maruyama R, Yokota T. Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. 2018;1828.
73. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas. Colombia, 2025.
74. U.S. Food and Drug Administration (FDA). SPINRAZA® (nusinersen) injection, for intrathecal use, 2025. 75. Statistics WHOCCfD. ATC/DDD Index 2025. 2025.
76. European Medicines Agency (EMA). European Union Agencies Network, 2025.
77. European Medicines Agency (EMA). Spinraza, INN-nusinersen - Ficha técnica o resumen de características del producto, 2025.
78. Government of Canada. Health Canada, Canada, 2025.
79. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Acta No. 05 de 2017 primera parte - Comisión Revisora Sala Especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos, Colombia, Colombia.
80. Jiang Y, Shen Y, Zhou Q, Zhu H. Unveiling the adverse events of Nusinersen in spinal muscular atrophy management based on FAERS database. 2024;14(17138).

81. Hoffmann-La Roche L. Product Monograph Risdiplam, 2024.
82. U. S Food and Drug Administration (FDA). EVRYSDI® (risdiplam) for oral solution - highlights of prescribing information, 2025.
83. European Medicines Agency (EMA). Evrysdi, INN-risdiplam - ficha técnica o resumen de características del producto, 2025.
84. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Acta No. 01 de 2023 - Comisión Revisora Sala Especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos, Colombia.
85. European Medicines Agency (EMA). Zolgensma (onasemnogene abeparvovec) - Summary of product characteristics. 2020.
86. US Food and drug administration (FDA). ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi) suspension, for intravenous infusion - highlights of prescribing information, 2025.
87. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, et al. Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. *J Neuromuscul Dis.* 2018;5(2):145-58.
88. Novartis Pharmaceutical Corporation. ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec-xioi), 2025.
89. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Acta No. 20 de 2024 Segunda Parte - Comisión Revisora Sala Especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos, Colombia.
90. Drugs.com /Prescription drug information. Onasemnogene Abeparvovec Side Effects: Common, Severe, Long Term, 2025.
91. Efimova IY, Zinchenko RA, Marakhonov AV, Balinova NV, Mikhalkchuk KA, Shchagina OA, et al. Epidemiology of Spinal Muscular Atrophy Based on the Results of a Large-Scale Pilot Project on 202,908 Newborns. *Pediatric Neurology.* 2024;156:147-54.
92. Katsma MS, Grewal RS, Wieand A, Soto T, Skalsky A, Curran PF. A Nationwide Survey for Hip Surveillance and Treatment Pattern Differences for Children With Spinal Muscular Atrophy (SMA). *J Pediatr Orthop.* 2025.
93. Deenen JC, Verbeek AL, Verschuur JJ, van Engelen BG, Voermans NC. Prevalence and incidence rates of 17 neuromuscular disorders: An updated review of the literature. *J Neuromuscul Dis.* 2025;22143602241313118.
94. Barcelo MA, Povedano M, Vazquez-Costa JF, Franquet A, Solans M, Saez M. Estimation of the prevalence and incidence of motor neuron diseases in two Spanish regions: Catalonia and Valencia. *Sci Rep.* 2021;11(1):6207.
95. Instituto Nacional de Salud. Informe de evento 2024 Enfermedades Huérfanas - Raras. Colombia, 2024.
96. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, Konig K, Kirschner J, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol.* 2017;264(7):1465-73.

97. Lamadrid-Gonzalez J, Castellar-Leones S, Contreras-Velasquez JC, Bermudez V. SMN2 Copy Number Association with Spinal Muscular Atrophy Severity: Insights from Colombian Patients. *J Clin Med.* 2024;13(21).
98. Balaji L, Farrar MA, Yiu EM, Kariyawasam D. A state-of-the-art review of registries in spinal muscular atrophy: A valuable resource for clinical research. *J Neuromuscul Dis.* 2025;22143602241313113.
99. Varone A, Esposito G, Bitetti I. Spinal muscular atrophy in the era of newborn screening: how the classification could change. *Front Neurol.* 2025;16:1542396.
100. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(3):c214-7.
101. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Nacional de Gestión para las Enfermedades Huérfanas/Raras. V2, Colombia, 2024 [Internet]. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/plan-nacional-gestion-enfermedades-huerfanas-raras.pdf>.
102. Constitución Política de Colombia. Artículo 49, Colombia, 1991, [Internet]. Disponible
https://sidn.ramajudicial.gov.co/SIDN/NORMATIVA/TEXTOS_COMPLETOS/1_C ONSTITUCION_POLITICA/Constituci%C3%B3n_2024.pdf.
103. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública PDSP 2022-2031, Colombia, 2022 [Internet]. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/PPS/documento-plan-decenal-salud-publica-2022-2031.pdf>.
104. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-972 de 2001, Colombia, 2001 [Internet]. Disponible en: <https://vlex.com.co/vid/43615236>.
105. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 481 de 2004, Colombia; 2004 [Internet]. Disponible en:
https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DI/J/Dec_reto-0481-de-2004.pdf.
106. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-760 de 2008, Colombia; 2008 [Internet]. Disponible en:
<https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2008/t-760-08>.
107. Congreso de la República de Colombia. Ley 1392 de 2010, Colombia; 2010 [Internet]. Disponible en:
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DI/J/ley- 1392-de-2010.pdf>.
108. Congreso de la República de Colombia. Ley 1438 de 2011, Colombia; 2011 [Internet]. Disponible en:
<https://colaboracion.dnp.gov.co/CDT/Normatividad/ley1438de2011.pdf>.
109. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1954 de 2012, Colombia; 2012 [Internet]. Disponible en:
https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DI/J/Dec_reto-1954-de-2012.pdf.

110. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3681 de 2013, Colombia; 2013 [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DI/J/resolucion-3681-de-2013.pdf>.
111. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 0430 de 2013, Colombia; 2013 [Internet]. Disponible en: <https://www.sanidadfuerzasmilitares.mil.co/transparencia-acceso-informacion-publica/2-normatividad/2-2-busqueda-normas/2-2-2-sistema-busquedas-normas-propio-1/normograma-digsa/subdireccion-salud-digsa/grupo-aseguramiento-salud-proas/normas-externas-aplicadas-al-regimen/resolucion-430-2013-se-define-listado>.
112. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2048 de 2015, Colombia; 2015 [Internet]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=62198>.
113. Congreso de la República de Colombia. Ley 1751 de 2015, Colombia; 2015 [Internet]. Disponible en: <https://www.asivamosensalud.org/politicas-publicas/normatividad-leyes/derechos/ley-1751-de-2015-ley-estatutaria-en-salud>.
114. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 780 de 2016, Colombia; 2016 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%200780%20de%202016.pdf.
115. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 2265 de 2017, Colombia; 2017 [Internet]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=74520..>
116. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-399 de 2017, Colombia; 2017 [Internet]. Disponible en: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2017/t-399-17.htm>.
117. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-402 de 2018, Colombia; 2018 [Internet]. Disponible en: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2018/t-402-18.htm>.
118. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 651 de 2018, Colombia; 2018 [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DI/J/resolucion-651-de-2018.pdf>.
119. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 5265 de 2018, Colombia; 2018 [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DI/J/resolucion-5265-de-2018.pdf>.
120. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 946 de 2019, Colombia; 2019 [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DI/J/resolucion-946-de-2019.pdf>.

121. Congreso de la República de Colombia. Ley 1980 de 2019, Colombia; 2019 [Internet]. Disponible en: <https://www.suin-juriscol.gov.co/viewDocument.asp?ruta=Leyes/30036695>.
122. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 561 de 2019, Colombia; 2019 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20561%20de%202019.pdf.
123. Corte Constitucional de Colombia. Sentencia T-413 de 2020, Colombia; 2020 [Internet]. Disponible en: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2020/t-413-20.htm>.
124. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 205 de 2020, Colombia; 2020 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolucion%20205%20%20de%20feb%202020.pdf.
125. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 586 de 2021, Colombia; 2021 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%20586%20de%202021.pdf.
126. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1871 de 2021, Colombia; 2021 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%201871%20de%202021.pdf.
127. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 1139 de 2022, Colombia; 2022 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%201139%20de%202022.pdf.
128. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 1652 de 2022, Colombia; 2022 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Decreto%20No.%201652%20de%202022.pdf.
129. Congreso de la República de Colombia. Ley 2281 de 2023, Colombia; 2023 [Internet]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=132697>.
130. Congreso de la República de Colombia. Ley 2294 del 2023, Colombia; 2023 [Internet]. Disponible en: <https://www.minambiente.gov.co/documento-normativa/ley-2294-de-2023/>.
131. Congreso de la República de Colombia. Ley 2297 de 2023, Colombia; 2023 [Internet]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=143777>.
132. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2696 de 2024, Colombia; 2024 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%202696%20de%202024.pdf.

133. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 542 de 2025, Colombia; 2025 [Internet]. Disponible en: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Norma1.jsp?i=178983&dt=S>.
134. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 067 de 2025, Colombia; 2025 [Internet]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No%20067%20de%202025.pdf.
135. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 3512 de 2020, Colombia; 2020 [Internet]. Disponible en: <https://www.adres.gov.co/normativa/ResolucionesADRES/Resoluci%C3%B3n%20n%C3%BAmero%200003512%20de%202020.pdf>.
136. Administradora de los Recursos del Sistema General de Seguridad Social en Salud (ADRES). Resolución 575 de 2023, Colombia.
137. Ministerio de Salud y Protección Social; Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS). Guía Metodológica Adopción - Adaptación de Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia, Colombia, 2017.
138. McArthur A, Klugarová J, Yan H, Florescu S. Chapter 4: Systematic Reviews of Text and Opinion. 2020.
139. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Kindes- und Erwachsenenalter S2k-Leitlinie. V2.1, Deutschland: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2025.
140. Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellanämie, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose, Deutschland, 2025.
141. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy, London, 2023.
142. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Risdiplam for treating spinal muscular atrophy, London, 2023.
143. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Onasemnogene abeparvovec for treating presymptomatic spinal muscular atrophy, London, 2023.
144. Schroth MK, Deans J, Bharucha Goebel DX, Burnette WB, Darras BT, Elsheikh BH, et al. Spinal Muscular Atrophy Update in Best Practices: Recommendations for Treatment Considerations. Neurol Clin Pract. 2025;15(1):e200374.
145. Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, Cattinari MG, Espinosa Garcia S, Fernandez-Ramos JA, et al. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). Neurologia (Engl Ed). 2022;37(3):216-28.
146. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for

- diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders.* 2018;28(2):103-15.
147. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscular Disorders.* 2018;28(3):197-207.
148. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Recommandations sur les informations requises pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle, Canada, 2020.
149. Vitale M, Roye B, Bloom Z, Kunes JA, Matsumoto H, Roye D, et al. Best Practices for the Orthopaedic Care of Children with Spinal Muscular Atrophy: A Consensus Statement from the European Neuromuscular Centre Standard of Care Orthopaedic Working Group. *Journal of the Pediatric Orthopaedic Society of North America.* 2022;4(1):296.
150. McArthur A, Klugarova J, Yan H, Florescu S. Innovations in the systematic review of text and opinion. *Int J Evid Based Healthc.* 2015;13(3):188-95.
151. Landfeldt E, Abner S, Pechmann A, Sejersen T, McMillan HJ, Lochmuller H, et al. Caregiver Burden of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2023;41(3):275-93.
152. Brandt M, Johannsen L, Inhestern L, Bergelt C. Parents as informal caregivers of children and adolescents with spinal muscular atrophy: a systematic review of quantitative and qualitative data on the psychosocial situation, caregiver burden, and family needs. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):274.
153. Sari DM, Wijaya LCG, Sitorus WDR, Dewi MM. Psychological burden in spinal muscular atrophy patients and their families: a systematic review. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery.* 2022;58(1):140.
154. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73.
155. Congreso de la República de Colombia. Ley 1980 de 2019, Colombia.
156. D'Silva AM, Kariyawasam DST, Best S, Wiley V, Farrar MA, Group NSNS. Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(5):625-32.
157. Kellar-Guenther Y, McKasson S, Hale K, Singh S, Sontag MK, Ojodu J. Implementing Statewide Newborn Screening for New Disorders: U.S. Program Experiences. *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(2):35.
158. Mikhalkchuk K, Shchagina O, Chukhrova A, Zabnenkova V, Chausova P, Ryadninskaya N, et al. Pilot Program of Newborn Screening for 5q Spinal Muscular Atrophy in the Russian Federation. *Int J Neonatal Screen.* 2023;9(2).

159. Hale K, Ojodu J, Singh S. Landscape of Spinal Muscular Atrophy Newborn Screening in the United States: 2018-2021. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(3).
160. Wirth B, Herz M, Wetter A, Moskau S, Hahnen E, Rudnik-Schoneborn S, et al. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet.* 1999;64(5):1340-56.
161. Arkblad EL, Darin N, Berg K, Kimber E, Brandberg G, Lindberg C, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification improves diagnostics in spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(12):830-8.
162. Wirth B, Garbes L, Riessland M. How genetic modifiers influence the phenotype of spinal muscular atrophy and suggest future therapeutic approaches. *Curr Opin Genet Dev.* 2013;23(3):330-8.
163. Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet.* 2002;70(2):358-68.
164. Abiusi E, Costa-Roger M, Bertini ES, Tiziano FD, Tizzano EF, group SMNS, et al. 270th ENMC International Workshop: Consensus for SMN2 genetic analysis in SMA patients 10-12 March, 2023, Hoofddorp, the Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2024;34:114-22.
165. Zhou Y, Jiang Y. Current Advances in Genetic Testing for Spinal Muscular Atrophy. *Curr Genomics.* 2023;24(5):273-86.
166. Tizzano EF, Zafeiriou D. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy: From early detection to early presymptomatic intervention. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(6):944-50.
167. Grotto S, Cuisset JM, Marret S, Drunat S, Faure P, Audebert-Bellanger S, et al. Type 0 Spinal Muscular Atrophy: Further Delineation of Prenatal and Postnatal Features in 16 Patients. *J Neuromuscul Dis.* 2016;3(4):487-95.
168. Eggermann K, Gläser D, Abicht A, Wirth B. Spinal muscular atrophy (5qSMA): best practice of diagnostics, newborn screening and therapy. *Medizinische Genetik.* 2020;32(3):263-72.
169. Wirth B, Brichta L, Schrank B, Lochmuller H, Blick S, Baasner A, et al. Mildly affected patients with spinal muscular atrophy are partially protected by an increased SMN2 copy number. *Hum Genet.* 2006;119(4):422-8.
170. Instituto Nacional de Salud (INS). Protocolo de Vigilancia en Salud Pública Enfermedades huérfanas – raras. Versión 6, Colombia, 2024.
171. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol.* 2005;57(5):704-12.
172. European Medicines Agency (EMA). Zolgensma (Onasemnogene Abeparvovec): European Public Assessment Report (EPAR). Revised 2023. Netherlands, 2020.

173. US Food and Drug Administration (FDA). Zolgensma (Onasemnogene Abeparvovec-Xioi): Prescribing Information. Revised 2023, 2019.
174. Monnette A, Chen E, Hong D, Bazzano A, Dixon S, Arnold WD, et al. Treatment preference among patients with spinal muscular atrophy (SMA): a discrete choice experiment. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):36.
175. The Sidney Children's Hospitals Network (SCHN). Gene Therapy - In Vivo Gene Therapeutics- Administration and Handling Procedure. Procedure N. 2021- 033 v1, Australia, 2021.
176. Munell F PI, Nascimento A, Grimalt A, Martínez MJ, López M, Calvo R, Pascual I. Documento de Manejo Clínico-Práctico de la Terapia Génica con Onasemnogene Abeparvovec en Atrofia Muscular Espinal. España, 2023.
177. Oskoui M, Gonorazky H, McMillan HJ, Dowling JJ, Amin R, Gagnon C, et al. Guidance on Gene Replacement Therapy in Spinal Muscular Atrophy: A Canadian Perspective. *Can J Neurol Sci.* 2022;49(3):398-401.
178. Vincent Genestar J, Auvity S, Christiansen N, Ekelund H, Huys L, McNulty HBO, et al. European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) guidance on the pharmacy handling of in vivo gene therapy medicinal products. *Eur J Hosp Pharm.* 2024;31(5):390-402.
179. Boemer F, Caberg J-H, Beckers P, Dideberg V, Di Fiore S, Bours V, et al. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Scientific Reports.* 2021;11(1):19922.
180. Fitzgerald DA, Abel F, Jones KJ, Farrar MA. Spinal muscular atrophy: A modifiable disease emerges. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2018;28:1-2.
181. Fitzgerald JM, Bleeker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2018;6(1):51-64.
182. Wijngaarde CA, Blank AC, Stam M, Wadman RI, Van Den Berg LH, Van Der Pol WL. Cardiac pathology in spinal muscular atrophy: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2017;12(1):67.
183. Bianco F, Pane M, D'Amico A, Messina S, Delogu A, Soraru G, et al. Cardiac Function in Types II and III Spinal Muscular Atrophy: Should We Change Standards of Care? *Neuropediatrics.* 2014;46(01):033-6.
184. Ziegler A, Wilichowski E, Schara U, Hahn A, Müller-Felber W, Johannsen J, et al. Handlungsempfehlungen zur Gentherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Abeparvovec – AVXS-101: Konsensuspapier der deutschen Vertretung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der deutschen Behandlungszentren unter Mitwirkung des Medizinisch-Wissenschaftlichen Beirates der Deutschen Gesellschaft für Muskelkrankheiten (DGM) e. V. *Nervenarzt.* 2020;91(6):518-29.
185. Khayrullina G, Moritz KE, Schooley JF, Fatima N, Viollet C, McCormack NM, et al. SMN-deficiency disrupts SERCA2 expression and intracellular Ca²⁺

- signaling in cardiomyocytes from SMA mice and patient-derived iPSCs. *Skeletal Muscle.* 2020;10(1):16.
186. DiDonato CJ. ECG in neonate mice with spinal muscular atrophy allows assessment of drug efficacy. *Front Biosci.* 2015;7(1):122-33.
187. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy. *Journal of Child Neurology.* 2007;22(8):1027-49.
188. Redding GJ. Primary Thoraco-spinal Disorders of Childhood. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2015;16(1):25-9.
189. Fujak A, Raab W, Schuh A, Richter S, Forst R, Forst J. Natural course of scoliosis in proximal spinal muscular atrophy type II and IIIa: descriptive clinical study with retrospective data collection of 126 patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14(1):283.
190. Hull J, Aniapravan R, Chan E, Chatwin M, Forton J, Gallagher J, et al. British Thoracic Society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness. *Thorax.* 2012;67(Suppl 1):i1-i40.
191. Schroth MK. Special Considerations in the Respiratory Management of Spinal Muscular Atrophy. *Pediatrics.* 2009;123(Supplement_4):S245-S9.
192. Wang CH, Lunn MR. Spinal muscular atrophy: Advances in research and consensus on care of patients. *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10(6):420-8.
193. Lebon J, Batailler C, Wargny M, Choufani E, Violas P, Fron D, et al. Magnetically controlled growing rod in early onset scoliosis: a 30-case multicenter study. *Eur Spine J.* 2017;26(6):1567-76.
194. Akbarnia BA, Cheung K, Noordeen H, Elsebaie H, Yazici M, Dannawi Z, et al. Next Generation of Growth-Sparing Techniques: Preliminary Clinical Results of a Magnetically Controlled Growing Rod in 14 Patients With Early-Onset Scoliosis. *Spine.* 2013;38(8):665-70.
195. Chandran S, McCarthy J, Noonan K, Mann D, Nemeth B, Giuliani T. Early Treatment of Scoliosis With Growing Rods in Children With Severe Spinal Muscular Atrophy: A Preliminary Report. *Journal of Pediatric Orthopaedics.* 2011;31(4):450-4.
196. Lorenz HM, Hecker MM, Braunschweig L, Badwan B, Tsaknakis K, Hell AK. Continuous lengthening potential after four years of magnetically controlled spinal deformity correction in children with spinal muscular atrophy. *Scientific Reports.* 2020;10(1):22420.
197. Gantner AS, Braunschweig L, Tsaknakis K, Lorenz HM, Hell AK. Spinal deformity changes in children with long-term vertical expandable prosthetic titanium rib treatment. *The Spine Journal.* 2018;18(4):567-74.
198. Hell AK, Braunschweig L, Tsaknakis K, Von Deimling U, Lüders KA, Hecker M, et al. Children With Spinal Muscular Atrophy With Prior Growth-Friendly Spinal Implants Have Better Results After Definite Spinal Fusion in Comparison to Untreated Patients. *Neurosurg.* 2020;87(5):910-7.

199. Sankar WN, Skaggs DL, Yazici M, Johnston CE, Shah SA, Javidan P, et al. Lengthening of Dual Growing Rods and the Law of Diminishing Returns. *Spine*. 2011;36(10):806-9.
200. Lorenz HM, Braunschweig L, Badwan B, Groenfeld K, Hecker MM, Tsaknakis K, et al. High Correlation Between Achieved and Expected Distraction Using Magnetically Controlled Growth Rods (MCGR) With Rib to Pelvis Fixation in Pediatric Spine Deformity. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2019;39(5):e334-e8.
201. Sponseller PD, Yang JS, Thompson GH, McCarthy RE, Emans JB, Skaggs DL, et al. Pelvic Fixation of Growing Rods: Comparison of Constructs. *Spine*. 2009;34(16):1706-10.
202. Modi HN, Suh S-W, Song H-R, Fernandez HM, Yang J-H. Treatment of neuromuscular scoliosis with posterior-only pedicle screw fixation. *J Orthop Surg Res*. 2008;3(1):23.
203. Modi HN, Suh S-W, Srinivasalu S, Mehta S, Yang J-H. Comparison of Apical Axial Derotation between Adolescent Idiopathic and Neuromuscular Scoliosis with Pedicle Screw Instrumentation. *Asian Spine J*. 2008;2(2):74.
204. Suh SW, Modi HN, Yang J, Song H-R, Jang K-M. Posterior Multilevel Vertebral Osteotomy for Correction of Severe and Rigid Neuromuscular Scoliosis: A Preliminary Study. *Spine*. 2009;34(12):1315-20.
205. Mullender M, Blom N, De Kleuver M, Fock J, Hitters W, Horemans A, et al. A Dutch guideline for the treatment of scoliosis in neuromuscular disorders. *Scoliosis*. 2008;3(1):14.
206. Brooks JT, Sponseller PD. What's New in the Management of Neuromuscular Scoliosis. *Journal of Pediatric Orthopaedics*. 2016;36(6):627-33.
207. Bridwell KH, Baldus C, Iffrig TM, Lenke LG, Blanke K. Process Measures and Patient/Parent Evaluation of Surgical Management of Spinal Deformities in Patients With Progressive Flaccid Neuromuscular Scoliosis (Duchenne's Muscular Dystrophy and Spinal Muscular Atrophy). *Spine*. 1999;24(13):1300.
208. Brown JC, Zeller JL, Swank SM, Furumasu J, Warath SL. Surgical and Functional Results of Spine Fusion in Spinal Muscular Atrophy. *Spine*. 1989;14(7):763-70.
209. Phillips DP, Roye DP, Farcy J-PC, Leet A, Shelton YA. Surgical Treatment of Scoliosis in a Spinal Muscular Atrophy Population. *Spine*. 1990;15(9):942-5.
210. Dede O, Sturm PF. A brief history and review of modern casting techniques in early onset scoliosis. *J Child Orthop*. 2016;10(5):405-11.
211. McDonald CM. Limb contractures in progressive neuromuscular disease and the role of stretching, orthotics, and surgery. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1998;9(1):187-211.
212. Kim HJ, Iyer S. Proximal Junctional Kyphosis. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2016;24(5):318-26.

213. Piantoni L, Remondino RG, Tello CA, Wilson IAF, Galareto E, Noel MA. Proximal junction kyphosis after posterior spinal fusion for early-onset scoliosis. *Spine Deform.* 2020;8(2):311-6.
214. Long JT, Laron D, Garcia MC, McCarthy JJ. Screw Anterior Distal Femoral Hemiepiphysiodesis in Children With Cerebral Palsy and Knee Flexion Contractures: A Retrospective Case-control Study. *J Pediatr Orthop.* 2020;40(9):e873-e9.
215. Fujak A, Kopschina C, Forst R, Gras F, Mueller LA, Forst J. Fractures in proximal spinal muscular atrophy. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2010;130(6):775-80.
216. Vai S, Bianchi ML, Moroni I, Mastella C, Broggi F, Morandi L, et al. Bone and Spinal Muscular Atrophy. *Bone.* 2015;79:116-20.
217. Trenkle J, Brugman J, Peterson A, Roback K, Krosschell KJ. Filling the gaps in knowledge translation: Physical therapy recommendations for individuals with spinal muscular atrophy compared to standard of care guidelines. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(5):397-408.
218. Dunaway Young S, McGrattan K, Johnson E, van der Heul M, Duong T, Bakke M, et al. Development of an International SMA Bulbar Assessment for Inter-professional Administration. *J Neuromuscul Dis.* 2023;10(4):639-52.
219. Radbruch L, De Lima L, Knaul F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, et al. Redefining Palliative Care—A New Consensus-Based Definition. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2020;60(4):754-64.
220. Craig F, Abu-Saad Huijer H, Benini F, Kuttner L, Wood C, Feraris PC, et al. IMPaCCT: Standards pädiatrischer Palliativversorgung in Europa. *Schmerz.* 2008;22(4):401-8.
221. Benini F, Papadatou D, Bernadá M, Craig F, De Zen L, Downing J, et al. International Standards for Pediatric Palliative Care: From IMPaCCT to GO-PPaCS. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2022;63(5):e529-e43.
222. Rushton C. Integrating Palliative Care in Life-Limiting Pediatric Neuromuscular Conditions: The Case of SMA-Type 1 and Duchene Muscular Dystrophy. *J Palliative Care Med.* 2013;02(01).
223. Haute Autorité de S. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Amyotrophie spinale infantile, 2020.
224. Heneghan C, Byrne M, Cramer L, Davidoff K, Freitas J, Hauer J, et al. Pediatric palliative care approach to pain & symptom management. Boston (MA): Dana-Farber Cancer Institute/Boston Children's Hospital, 2020.
225. Friedrichsdorf SJ, Goubert L. Pediatric pain treatment and prevention for hospitalized children. *Pain Rep.* 2020;5(1):e804.
226. Dobner S, Kulcsar A, Liptai Z, Vojnisek Z, Constantin T, Szabo L. Vaccination proposal for patients on onasemnogene abeparvovec therapy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2024;49:95-9.

227. Joyce NC, Hache LP, Clemens PR. Bone health and associated metabolic complications in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2012;23(4):773-99.
228. Weber DR, Boyce A, Gordon C, Hogler W, Kecskemethy HH, Misra M, et al. The Utility of DXA Assessment at the Forearm, Proximal Femur, and Lateral Distal Femur, and Vertebral Fracture Assessment in the Pediatric Population: 2019 ISCD Official Position. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):567-89.
229. Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS, International Society for Clinical D. 2013 Pediatric Position Development Conference: executive summary and reflections. *J Clin Densitom.* 2014;17(2):219-24.
230. Nasomyont N, Hornung LN, Wasserman H. Intravenous bisphosphonate therapy in children with spinal muscular atrophy. *Osteoporos Int.* 2020;31(5):995-1000.
231. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91(11):1166-74.
232. Zhong ZJ, Zheng PM, Dou HH, Wang JG. Adverse events in the treatment of spinal muscular atrophy in children and adolescents with nusinersen: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2023;11:1152318.
233. Timmerberg JF, Krosschell KJ, Dunaway Young S, Uher D, Yun C, Montes J. Essential competencies for physical therapist managing individuals with spinal muscular atrophy: A delphi study. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249279.
234. Krosschell KJ, Dunaway Young S, Peterson I, Curry M, Mazzella A, Jarecki J, et al. Clinical and Research Readiness for Spinal Muscular Atrophy: The Time Is Now for Knowledge Translation. *Phys Ther.* 2022;102(10).
235. Canavese F, Sussman MD. Strategies of hip management in neuromuscular disorders: Duchenne Muscular Dystrophy, Spinal Muscular Atrophy, Charcot-Marie-Tooth Disease and Arthrogryposis Multiplex Congenita. *Hip Int.* 2009;19 Suppl 6:S46-52.
236. Sporer SM, Smith BG. Hip dislocation in patients with spinal muscular atrophy. *J Pediatr Orthop.* 2003;23(1):10-4.
237. Hanna RB, Nahm N, Bent MA, Sund S, Patterson K, Schroth MK, et al. Hip Pain in Nonambulatory Children with Type-I or II Spinal Muscular Atrophy. *JB JS Open Access.* 2022;7(3).
238. Zenios M, Sampath J, Cole C, Khan T, Galasko CS. Operative treatment for hip subluxation in spinal muscular atrophy. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87(11):1541-4.
239. Pera MC, Coratti G, Bovis F, Pane M, Pasternak A, Montes J, et al. Nusinersen in pediatric and adult patients with type III spinal muscular atrophy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(8):1622-34.
240. Slayter J, Hodgkinson V, Lounsberry J, Brais B, Chapman K, Genge A, et al. A Canadian Adult Spinal Muscular Atrophy Outcome Measures Toolkit:

- Results of a National Consensus using a Modified Delphi Method. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(4):579-88.
241. Sansone VA, Walter MC, Attarian S, Delstanche S, Mercuri E, Lochmuller H, et al. Measuring Outcomes in Adults with Spinal Muscular Atrophy - Challenges and Future Directions - Meeting Report. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(4):523-34.
242. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):97-100.
243. Walter MC, Wenninger S, Thiele S, Stauber J, Hiebeler M, Greckl E, et al. Safety and Treatment Effects of Nusinersen in Longstanding Adult 5q-SMA Type 3 - A Prospective Observational Study. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(4):453-65.
244. Hagenacker T, Wurster CD, Gunther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):317-25.
245. Mendonca RH, Machado LMS, Heise CO, Polido GJ, Matsui C, Jr., Silva AMS, et al. Motor unit number index (MUNIX) in children and adults with 5q-spinal muscular atrophy: Variability and clinical correlations. *Neuromuscul Disord.* 2021;31(6):498-504.
246. Mazzone E, Montes J, Main M, Mayhew A, Ramsey D, Glanzman AM, et al. Old measures and new scores in spinal muscular atrophy patients. *Muscle Nerve.* 2015;52(3):435-7.
247. Vazquez-Costa JF, Povedano M, Nascimento-Osorio AE, Moreno Escribano A, Kapetanovic Garcia S, Dominguez R, et al. Validation of motor and functional scales for the evaluation of adult patients with 5q spinal muscular atrophy. *Eur J Neurol.* 2022;29(12):3666-75.
248. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 2010;20(3):155-61.
249. Cech D, Biedry NL. Commentary on "Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND)". *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(4):327.
250. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther.* 2011;23(4):322-6.
251. Alves RMR, Calado APM, Van Der Linden V, Bello M, Andrade LB. Brazilian version of the CHOP INTEND scale: cross-cultural adaptation and validation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2023;81(9):816-24.

252. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paediatr Neurol.* 2003;7(4):155-9.
253. Krosschell KJ, Maczulski JA, Crawford TO, Scott C, Swoboda KJ. A modified Hammersmith functional motor scale for use in multi-center research on spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(7):417-26.
254. Krosschell KJ, Scott CB, Maczulski JA, Lewelt AJ, Reyna SP, Swoboda KJ, et al. Reliability of the Modified Hammersmith Functional Motor Scale in young children with spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2011;44(2):246-51.
255. O'Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17(9-10):693-7.
256. Mercuri E, Messina S, Battini R, Berardinelli A, Boffi P, Bono R, et al. Reliability of the Hammersmith functional motor scale for spinal muscular atrophy in a multicentric study. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(2):93-8.
257. Ramsey D, Scoto M, Mayhew A, Main M, Mazzone ES, Montes J, et al. Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172346.
258. Moura A, Carvalhais MB, Sampaio GPC, Pinhati CC, Montes J, Gurgel-Giannetti J. Brazilian version of the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded: cross-cultural adaptation and validation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2024;82(7):1-7.
259. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve.* 2017;55(6):869-74.
260. Artilheiro MC, Iannicelli JR, Polido GJ, Fernandes TR, Almeida LA, Mendonca RH, et al. Brazilian Portuguese version of the revised upper-limb module: cross-cultural adaptation and validation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2025;83(3):1-6.
261. Pierzchlewicz K, Kepa I, Podogrodzki J, Kotulska K. Spinal Muscular Atrophy: The Use of Functional Motor Scales in the Era of Disease-Modifying Treatment. *Child Neurol Open.* 2021;8:2329048X211008725.
262. Wu JW, Pepler L, Maturi B, Afonso ACF, Sarmiento J, Haldenby R. Systematic Review of Motor Function Scales and Patient-Reported Outcomes in Spinal Muscular Atrophy. *Am J Phys Med Rehabil.* 2022;101(6):590-608.
263. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology.* 2014;83(9):810-7.
264. Veldhoen ES, Wijngaarde CA, Hulzebos EHJ, Wosten-van Asperen RM, Wadman RI, van Eijk RPA, et al. Natural history of respiratory muscle strength in spinal muscular atrophy: a prospective national cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):70.

265. Trucco F, Ridout D, Scoto M, Coratti G, Main ML, Muni Lofra R, et al. Respiratory Trajectories in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy in the iSMAC Cohort Study. *Neurology*. 2021;96(4):e587-e99.
266. Grychtol R, Abel F, Fitzgerald DA. The role of sleep diagnostics and non-invasive ventilation in children with spinal muscular atrophy. *Paediatr Respir Rev*. 2018;28:18-25.
267. Hermann W, Langner S, Freigang M, Fischer S, Storch A, Gunther R, et al. Affection of Respiratory Muscles in ALS and SMA. *J Clin Med*. 2022;11(5).
268. Edel L, Grime C, Robinson V, Manzur A, Abel F, Munot P, et al. A new respiratory scoring system for evaluation of respiratory outcomes in children with spinal muscular atrophy type1 (SMA1) on SMN enhancing drugs. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(4):300-9.
269. Berger KI, Rapoport DM, Ayappa I, Goldring RM. Pathophysiology of Hypoventilation During Sleep. *Sleep Medicine Clinics*. 2014;9(3):289-300.
270. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;51(3):557-64.
271. Kapur N, Deegan S, Parakh A, Gauld L. Relationship between respiratory function and need for NIV in childhood SMA. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(11):1774-80.
272. Zakrzewski AM, Carl JR, McCarthy JJ. Proximal Femoral Screw Hemiepiphiodesis in Children With Cerebral Palsy Improves the Radiographic Measures of Hip Subluxation. *J Pediatr Orthop*. 2022;42(6):e583-e9.
273. Youn B, Proud CM, Wang N, Hou Q, Viscidi E, Eaton S, et al. Examining Real-World Adherence to Nusinersen for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy Using Two Large US Data Sources. *Adv Ther*. 2023;40(3):1129-40.
274. Albamonte E, Lizio A, Coratti G, Maggi L, Pegoraro E, Pane M, et al. Patients on treatment with risdiplam in Italy: challenges in the interpretation of the real-world data. *Neurol Sci*. 2025;46(8):3839-49.
275. Hancevic M, Sitas B, Bilic H, Nemir J, Bilic K, Bilic E. Spinal muscular atrophy type 3 and treatment adherence in a changing therapeutic landscape: a national-center experience. *Croat Med J*. 2025;66(1):20-6.
276. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377(18):1723-32.
277. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378(7):625-35.
278. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med*. 2021;385(5):427-35.

279. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):42-52.
280. Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, et al. Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377(18):1713-22.
281. Matesanz SE, Curry C, Gross B, Rubin AI, Linn R, Yum SW, et al. Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Abeparvovec. *J Child Neurol.* 2020;35(11):717-23.
282. Zamani G, Ashrafi MR, Ghabeli H, Akbari MG, Mohammadi M, Badv RS, et al. The quality of life in children with spinal muscular atrophy: a case-control study. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):708.
283. Yao M, Ma Y, Qian R, Xia Y, Yuan C, Bai G, et al. Quality of life of children with spinal muscular atrophy and their caregivers from the perspective of caregivers: a Chinese cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):7.
284. Weaver MS, Hanna R, Hetzel S, Patterson K, Yuroff A, Sund S, et al. A Prospective, Crossover Survey Study of Child- and Proxy-Reported Quality of Life According to Spinal Muscular Atrophy Type and Medical Interventions. *J Child Neurol.* 2020;35(5):322-30.
285. Nguyen T, Stewart D, Rosenbaum P, Baptiste S, Kraus de Camargo O, Gorter JW. Using the ICF in transition research and practice? Lessons from a scoping review. *Res Dev Disabil.* 2018;72:225-39.
286. Kruitwagen-van Reenen ET, van der Pol L, Schroder C, Wadman RI, van den Berg LH, Visser-Meily JMA, et al. Social participation of adult patients with spinal muscular atrophy: Frequency, restrictions, satisfaction, and correlates. *Muscle Nerve.* 2018;58(6):805-11.
287. Fischer MJ, Asselman FL, Kruitwagen-van Reenen ET, Verhoef M, Wadman RI, Visser-Meily JMA, et al. Psychological well-being in adults with spinal muscular atrophy: the contribution of participation and psychological needs. *Disabil Rehabil.* 2020;42(16):2262-70.
288. Wan HWY, Carey KA, D'Silva A, Kasparian NA, Farrar MA. "Getting ready for the adult world": how adults with spinal muscular atrophy perceive and experience healthcare, transition and well-being. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):74.
289. Walter MC, Chiriboga C, Duong T, Goemans N, Mayhew A, Ouillade L, et al. Improving Care and Empowering Adults Living with SMA: A Call to Action in the New Treatment Era. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(4):543-51.
290. Evkaya Acar A, Karadag Saygi E, Imamoglu S, Ozturk G, Unver O, Ergenekon P, et al. The Burden of Primary Caregivers of Spinal Muscular Atrophy Patients and Their Needs. *Turk Arch Pediatr.* 2021;56(4):366-73.

291. Ho HM, Tseng YH, Hsin YM, Chou FH, Lin WT. Living with illness and self-transcendence: the lived experience of patients with spinal muscular atrophy. *J Adv Nurs.* 2016;72(11):2695-705.
292. Jesmi AA, Jouybari L, Sanagoo A. The lived experiences of patients with spinal muscular atrophy: A phenomenological study. *J Nurs Midwifery Sci.* 2019;6:57-62.
293. Higgs EJ, McLaren BJ, Sahhar MA, Ryan MM, Forbes R. 'A short time but a lovely little short time': Bereaved parents' experiences of having a child with spinal muscular atrophy type 1. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(1):40-6.
294. Lawton S, Hickerton C, Archibald AD, McLaren BJ, Metcalfe SA. A mixed methods exploration of families' experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(5):575-80.
295. Cremers CH, Fischer MJ, Kruitwagen-van Reenen ET, Wadman RI, Vervoordeldonk JJ, Verhoeef M, et al. Participation and mental well-being of mothers of home-living patients with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(4):321-9.
296. Aranda-Reneo I, Pena-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Litzkendorf S, Durand-Zaleski I, Tizzano EF, et al. The Burden of Spinal Muscular Atrophy on Informal Caregivers. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(23).
297. Chambers GM, Settumba SN, Carey KA, Cairns A, Menezes MP, Ryan M, et al. Prenusinersen economic and health-related quality of life burden of spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2020;95(1):e1-e10.
298. van der Zee CH, Priesterbach AR, van der Dussen L, Kap A, Schepers VP, Visser-Meily JM, et al. Reproducibility of three self-report participation measures: The ICF Measure of Participation and Activities Screener, the Participation Scale, and the Utrecht Scale for Evaluation of Rehabilitation-Participation. *J Rehabil Med.* 2010;42(8):752-7.
299. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McCollly M, et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy. *Pediatr Neurol.* 2019;98:39-45.
300. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Lehman KJ, McCollly M, Lowes LP, Alfano LN, et al. Five-Year Extension Results of the Phase 1 START Trial of Onasemnogene Abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy. *JAMA Neurol.* 2021;78(7):834-41.
301. Chand D, Mohr F, McMillan H, Tukov FF, Montgomery K, Kleyn A, et al. Hepatotoxicity following administration of onasemnogene abeparvovec (AVXS-101) for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Hepatol.* 2021;74(3):560-6.
302. Day JW, Finkel RS, Chiriboga CA, Connolly AM, Crawford TO, Darras BT, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy in patients with two copies of SMN2

- (STR1VE): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021;20(4):284-93.
303. Mercuri E, Muntoni F, Baranello G, Masson R, Boespflug-Tanguy O, Bruno C, et al. Onasemnogene abeparvovec gene therapy for symptomatic infantile-onset spinal muscular atrophy type 1 (STR1VE-EU): an open-label, single-arm, multicentre, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2021;20(10):832-41.
304. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with three copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy: the Phase III SPR1NT trial. Nat Med. 2022;28(7):1390-7.
305. Strauss KA, Farrar MA, Muntoni F, Saito K, Mendell JR, Servais L, et al. Onasemnogene abeparvovec for presymptomatic infants with two copies of SMN2 at risk for spinal muscular atrophy type 1: the Phase III SPR1NT trial. Nat Med. 2022;28(7):1381-9.
306. McMillan HJ, Baranello G, Farrar MA, Zaidman CM, Moreno T, De Waele L, et al. Safety and Efficacy of IV Onasemnogene Abeparvovec for Pediatric Patients With Spinal Muscular Atrophy: The Phase 3b SMART Study. Neurology. 2025;104(2):e210268.

10. Anexos

Anexo 1. Informe de conformación del grupo desarrollador, mapeo de los actores y convocatoria a espacios participativos

1. Introducción

La participación en salud, al ser interdependiente de la realización efectiva del derecho a la salud, permite a los diferentes actores sociales asumir la responsabilidad y el compromiso de hacer parte de las deliberaciones y discusiones sobre los problemas en salud que los afectan (1).

En este marco, el IETS favorece el involucramiento de actores en los proyectos que ejecuta, pues configura una participación muy importante, en la medida en que los espacios de deliberación con las partes interesadas son clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura (2). En términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia y conocimiento derivado de la práctica alrededor del tema en particular (3) que orienten los procesos de toma de decisiones en salud (2).

Para el caso específico de la conformación del equipo o del grupo desarrollador (GD) de lineamientos, se requiere de la participación de expertos que sean especialistas en el tema y que tengan un conocimiento a profundidad en el área específica del lineamiento (por ejemplo, médicos especializados en una condición particular o en el uso de una tecnología de interés) (4). El involucramiento de estos expertos se da en forma consultiva en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular (2) y acompañan el proceso desde su trayectoria y experiencia clínica.

Posteriormente, para el momento de consulta de los lineamientos preliminares con actores clave, se realizó una ampliación de la identificación preliminar de actores hecha para el GD, de forma que se incluyeran todas las partes interesadas en el proceso.

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión de espacios participativos adelantado en el marco de la construcción de los lineamientos.

2. Metodología de convocatoria

2.1 Mapeo de los actores

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con un mapeo de actores involucrados, de acuerdo con la Red Europea de Evaluación de Tecnologías (EUnetHTA, por su sigla en inglés). Se entiende por actores aquellos que corresponden a individuos, grupos u organizaciones que pueden proveer información relevante sobre la perspectiva de los grupos que representan y que serán afectados por la decisión; también son grupos u organizaciones que pueden, en un rol consultivo, contribuir a las acciones u objetivos de una organización, proyecto o política en salud (5).

En este contexto, para el lineamiento en referencia, el mapeo o identificación de los actores clave se desarrolló conforme el objetivo del involucramiento y la temática. En el primer momento del mapeo, es decir para la conformación del GD, y dada la necesidad de contar con expertos en el manejo de la condición de salud, se acudió a las siguientes sociedades científicas:

- Asociación Colombiana de Neurología
- Asociación Colombiana de Neurología Infantil
- Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica
- Asociación Colombiana de Genética Humana
- Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación
- Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax
- Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica
- Instituto Roosevelt

Dada la urgencia de contar rápidamente los especialistas clínicos necesarios para el grupo desarrollador, también se contactaron profesionales independientes que expresaran su voluntad de hacer parte del proceso. A continuación, se muestra la conformación del equipo de expertos clínicos que decidieron hacer parte del GD:

Tabla 27. Expertos clínicos del grupo desarrollador

Organización que delega	Delegado	Perfil
Asociación Colombiana de Neurología Infantil	Nathalia Andrea Pardo Cardozo	Médica y cirujana. Especialista en neurología pediátrica. Candidata a Magíster en educación médica.
Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica	Carolina Montoya Baquero	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Máster en Condicionantes genéticos, metabólicos y nutricionales del crecimiento y desarrollo. Doctorado en genética médica.
Asociación Colombiana de Genética Humana	Silvia Juliana Maradei Anaya	Médica y cirujana. Magíster en genética médica. Candidata a PhD en Ciencias biomédicas.
Asociación Colombina de Medicina Física y Rehabilitación	Sandra Milena Castellar Leones	Médica y cirujana. Especialista en medicina física y rehabilitación.
	Edicson Ruiz Ospina	Médico y cirujano. Especialista en medicina física y rehabilitación.
Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica	Milena Villamil Osorio	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología. Especialista en pediatría. Especialista en neumología pediátrica.
Experto independiente	Carlos Ernesto Bolaños Almeida	Médico y cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Máster en fisiología y medicina del sueño. Máster en enfermedades metabólicas hereditarias. Máster en neurometabolismo y biología celular para clínicos.
Instituto Roosevelt	Carlos Humberto Medina Solano	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Especialista en pediatría. Magíster en genética humana. Magíster en bioestadística y bioinformática. Magíster en enfermedades metabólicas hereditarias.
	Óscar Darío Sánchez	Médico y cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Fellowship en enfermedades neuromusculares.
	Martha Peña Preciado	Médica y cirujana. Especialista en neurología.
	John Jairo Forero	Médico y cirujano. Especialista en medicina física y rehabilitación.
	Juan Camilo Cala Erazo	Médico y cirujano. Especialista en psiquiatría. Subespecialista en psiquiatría de niños y adolescentes.

Organización que delega	Delegado	Perfil
-------------------------	----------	--------

Fuente: elaboración propia.

Para el momento de consulta de lineamientos preliminares con grupo desarrollador, interesados, academia, expertos y dependencias técnicas del Ministerio de Salud y Protección Social, se hizo una ampliación de los actores a convocar para los espacios de deliberación. A continuación, relacionamos los actores convocados:

Tabla 28. Actores convocados

Tipo de actor	Actor convocado
Autoridad sanitaria	<p>Ministerio de Salud y Protección Social:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud • Dirección de Medicamentos y Tecnologías en salud • Dirección de Promoción y Prevención - Subdirección de Enfermedades No Transmisibles • Oficina de Calidad
Sociedades científicas	<ul style="list-style-type: none"> • Asociación Colombiana de Neurología • Asociación Colombiana de Neurología Infantil • Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica • Asociación Colombiana de Genética Humana • Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación • Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax • Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica • Sociedad Colombiana de Ortopedia • Colegio Colombiano de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica • Colegio Colombiano de Fisioterapeutas • Asociación Colombiana de Fisioterapia • Colegio Colombiano de Psicólogos • Asociación Colombiana de Psiquiatría
Instituciones prestadoras de Salud	<ul style="list-style-type: none"> • Medicarte • Hospital San Vicente Fundación • Fundación HOMI • Instituto Roosevelt
Representantes de pacientes y cuidadores	<ul style="list-style-type: none"> • Federación de Enfermedades Raras (FECOER) • Fundación Colombiana Para Enfermedades Huérfanas (FUNCOLEHF) • Fundación Atrofia Muscular Espinal Colombia Sara & Sofía (FAMECOL)

Tipo de actor	Actor convocado
Academia	<ul style="list-style-type: none"> • Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER) – Universidad Icesi (Cali) • Grupo GENIUROS- Universidad del Rosario • Red Técnica de Enfermedades Huérfanas / Raras (Medellín – Secretaría de Salud) • Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana • Instituto de Genética Humana – Universidad Nacional • Grupo de Estudio de Enfermedades Raras - Universidad Nacional • Fundación Médica de Enfermedades Raras

Fuente: elaboración propia.

Adicionalmente, por las redes sociales del IETS se hizo una convocatoria abierta para participar en el proceso como expertos:

Figura 9. Convocatoria por redes sociales



Fuente: elaboración propia.

En los siguientes enlaces se pueden verificar las publicaciones de la convocatoria en mención:

- https://www.linkedin.com/posts/iets_eres-experto-en-enfermedades-raras-y-activity-7362260429655404544-WdC/?utm_source=share&utm_medium=member_desktop&rcm=ACoAAEiRIJ4B8Dc9N7EuFxYjOykNqVAsMT9ll_8

- <https://x.com/IETSColombia/status/1956495540805337230>

Ahora bien, en lo que respecta al Ministerio de Salud y Protección Social, los referentes técnicos que acompañaron el proceso fueron:

Tabla 29. Delegados del Ministerio de Salud y Protección Social

Dependencia	Delegado	Perfil
Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud	Sandra Milena Acevedo Pérez Alida Marlén Saavedra González	Química farmacéutica. Especialista en epidemiología. Médica y cirujana. Especialista en administración hospitalaria. Especialista en auditoría de la calidad de los servicios de salud.
Dirección de Medicamentos y Tecnología en Salud	Aida Maired Builes Gutiérrez Paola Astrid Avellaneda Lozada María Cristina D'Pino Franco	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología. Economista. Especialista en economía y gestión en salud. Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía.
Oficina de calidad	Laura Milena Múnera Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.
Dirección Promoción y Prevención	Michael Alexander Vallejo Urrego Andrea Yanira Rodríguez Rodríguez	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Magister en genética. Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.

Fuente: elaboración propia.

De parte del IETS, el equipo metodológico se conformó de la siguiente manera:

Tabla 30. Expertos metodológicos del grupo desarrollador del IETS

Nombre	Rol
Sandra Johanna Echeverry Coral	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.
Lyda Zoraya Rojas Sánchez	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.
Vladimir Duque Caballero	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.
Diana Marcela Segura Sandino	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.

Nombre	Rol
Catalina Restrepo Cardona	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.
Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.
Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.

Fuente: elaboración propia.

2.2 Desarrollo de espacios participativos

La participación de los actores en los espacios participativos es completamente voluntaria. Para ello, como se mencionó previamente, se realiza un mapeo ampliado identificando a diversas partes interesadas que sean relevantes para el proceso. La presencia de quienes han asistido a los espacios participativos programados en el marco de estos lineamientos responde a su decisión personal de involucrarse en el proceso y a la gestión de los potenciales conflictos de interés.

Con este punto de partida, en lo relacionado con la validación y refinamiento del alcance, objetivos y preguntas que orientarán la construcción de los lineamientos, se desarrolló un espacio deliberativo el día 10 de julio a las 6:00 p.m., de forma virtual por medio de la plataforma de Microsoft Teams. Durante este espacio se socializó la propuesta de alcance, objetivos y preguntas de los lineamientos, y se promovió un diálogo abierto para recoger las percepciones, comentarios y recomendaciones por parte de los participantes. En la siguiente tabla se ilustra la trazabilidad de la asistencia:

Tabla 31. Participantes del espacio deliberativo

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
1	Asociación Colombiana de Neurología Infantil	Nathalia Andrea Pardo Cardozo	Médica y cirujana. Especialista en neurología pediátrica. Magíster (c) en educación médica.	Asiste
2		Isabel Cristina Pareja Betancur	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en neurología infantil. Diplomatura en Errores innatos del metabolismo.	No asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
3	Experto independiente	Carlos Ernesto Bolaños Almeida	Médico y cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Máster en fisiología y medicina del sueño. Máster en enfermedades metabólicas hereditarias. Máster en neurometabolismo y biología celular para clínicos.	Asiste
4	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica	Carolina Baquero Montoya	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Máster en Condicionantes genéticos, metabólicos y nutricionales del crecimiento y desarrollo. Doctorado en genética médica.	Asiste
5	Instituto Roosevelt	Luisa Fernanda Acevedo Moreno	Médica de gestión clínica y de centros de cuidado.	Asiste
6		Luz Marina Mejía	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Intensivista y jefe del servicio de pediatría.	Asiste
7		María Claudia Salcedo	Médica y cirujana. Especialista en medicina física y rehabilitación. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto.	Asiste
8		John Jairo Forero Díaz	Médico y cirujano. Especialista en medicina física y rehabilitación. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto.	Asiste
9		Martha Peña Preciado	Médica y cirujana. Especialista en neurología. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto.	Asiste
10		Viviana Andrea Gómez Torres	Directora de calidad.	Asiste
11		William Camilo Torres Jara	Médico y cirujano. Genetista.	Asiste
12		Mónica Cediel Echeverry	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto.	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
13	Asociación Colombiana de Medicina Interna	Naily del Claret Moreau Roquett	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna.	Asiste
14	Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación	Sandra Milena Castellar Leones	Médica y cirujana. Especialista en medicina física y rehabilitación.	Asiste
15	FAMECOL	María Isabel Acevedo Espitia	Presidente de FAMECOL. Madre de dos hijas con AME.	Asiste
16		Leonardo Arregocés Castillo	Médico y cirujano. Asesor de FAMECOL.	Asiste
17		Mariana Moreano Acevedo	Paciente con AME.	Asiste
18		Sandra Milena Acevedo Pérez	Química farmacéutica. Especialista en epidemiología.	Asiste
19	Ministerio de Salud y Protección Social	Alida Marlén Saavedra González	Médica y cirujana. Especialista en administración hospitalaria. Especialista en auditoría de la calidad de los servicios de salud.	No asiste
20		Aida Maired Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.	Asiste
21		Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.	Asiste
22		María Cristina D'Pino Franco	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía.	Asiste
23		Laura Milena Múnera Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.	Asiste
24		Michael Alexander Vallejo Urrego	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Magíster en genética.	No asiste
25		Andrea Yanira Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.	No asiste
26	Instituto de Evaluación	Kelly Patricia Estrada Orozco	Gerente técnica.	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia 1er espacio
27	Tecnológica en Salud (IETS)	Jefferson Antonio Buendía Rodríguez	Coordinador de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
28		Sandra Johanna Echeverry Coral	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.	Asiste
29		Lyda Zoraya Rojas Sánchez	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.	Asiste
30		Vladimir Duque Caballero	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.	Asiste
31		Diana Marcela Segura Sandino	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.	Asiste
32		Catalina Restrepo Cardona	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.	Asiste
33		Lorena Mesa Melgarejo	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste
34		Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste
35		Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste

Fuente: elaboración propia.

Se realizó, así mismo, una mesa de trabajo el 3 de septiembre a las 2:00 p.m. con representantes de la Cuenta de Alto Costo, el Instituto Nacional de Salud y el Ministerio de Salud y Protección Social para consultar los lineamientos de atención para enfermedades huérfanas (especialmente hemofilia, AME, enfermedad de Gaucher y fibrosis quística), en los componentes estratégicos relacionados con su rol. A continuación, se relacionan los asistentes:

Tabla 32. Participantes de la mesa de trabajo

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia
1	Instituto Nacional de Salud	Nidia Esperanza González Toloza	Profesional del grupo de vigilancia y control de Enfermedades Transmisibles. No	Asiste
2		Greace Alejandra Ávila Mellizo	Coordinadora del grupo de vigilancia y control de Enfermedades Transmisibles. No	Asiste
3		Lizbeth Alexandra Acuña Merchán	Directora Ejecutiva.	Asiste
4	Cuenta de Alto Costo	Ana María Valbuena García	Subdirectora de gestión del conocimiento e investigación.	Asiste
5		Luis Alberto Soler Vanoy	Subdirector de gestión del riesgo y apropiación.	Asiste
6		John Edward Cruz Molina	Enfermero. Especialista en administración en salud pública. Especialista en gerencia y auditoría en calidad en salud. Magíster en salud pública.	Asiste
7	Ministerio de Salud y Protección Social	Luis Hernando Tocaruncho Ariza	Químico farmacéutico. Magíster en economía de la salud y farmacoeconomía. PhD (c) en Modelado de política y gestión pública.	Asiste
8		Ana María Herrera Eslava	Química farmacéutica. Especialista en gerencia de mercadeo. M.Sc. en farmacología.	Asiste
9		Alida Marlén Saavedra González	Médica y cirujana. Especialista en Administración hospitalaria. Especialista en Auditoría de la calidad de los servicios de salud.	No asiste
10		Aida Maired Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.	Asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia
11		Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.	Asiste
12		María Cristina D'Pino Franco	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía	No asiste
13		Laura Milena Múnera Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.	Asiste
14		Hildebrando Pulido García	Médico y cirujano. Especialista en Gerencia en instituciones de servicios de salud y en epidemiología. Magister en epidemiología.	Asiste
15		Sandra Acevedo Milena	Química farmacéutica. Especialista en epidemiología.	Asiste
16		Iván Javier Angarita Gálvez	Médico y cirujano. Especialista en gerencia social. Magister en administración.	Asiste
17		Ana María Agudelo Arce	Enfermera. Especialista en auditoría y garantía de calidad en salud con énfasis en epidemiología. Magíster administración de empresas en salud (MBA). Magíster en liderazgo estratégico en un entorno global.	Asiste
18		Inés María Galindo Henríquez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.	Asiste
19		Michael Alexander Vallejo Urrego	Médico y cirujano, especialista en epidemiología, especialista en gerencia en calidad en salud, magíster en genética humana.	No asiste
20		Andrea Rodríguez Yanira Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.	No asiste

No.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Trazabilidad asistencia
21	Instituto Evaluación Tecnológica Salud (IETS)	Adriana García Robayo	Directora Ejecutiva.	Asiste
22		Luis Fandiño Ernesto	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
23		Jefferson Buendía Antonio	Coordinador de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
24		Rosanna Camerano Ruiz	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
25		Sandra Johanna Echeverry	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
26		César Herrera Huérzano	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste
27		Lorena Melgarejo Mesa	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste
28		Fanny Torres	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste
29		Andrea Sánchez Lara	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste

Fuente: elaboración propia.

Para el momento de consulta de lineamientos preliminares con grupo desarrollador, interesados, academia, expertos y dependencias técnicas del Ministerio, se programaron varios espacios de deliberación. A continuación, se da cuenta de la asistencia de los participantes a los tres espacios participativos realizados de forma virtual por la plataforma de Microsoft Teams:

Tabla 33. Participantes de los espacios de consulta

N.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 25 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 4to espacio 8 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 15 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 6to espacio 17 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 7mo espacio 22 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 8vo espacio 23 de septiembre 6:00 p.m.
1	Asociación Colombiana de Neurología Infantil	Nathalia Andrea Pardo Cardozo	Médica y cirujana. Especialista en neurología pediátrica. Magíster (c) en educación médica.	No asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
2	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas y Medicina Genómica	Carolina Baquero Montoya	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Máster en Condicionantes genéticos, metabólicos y nutricionales del crecimiento y desarrollo. Doctorado en genética médica.	Asiste	No asiste	No asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
3	Experto independiente	Carlos Ernesto Bolaños Almeida	Médico y cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Máster en fisiología y medicina del sueño. Máster en enfermedades metabólicas hereditarias. Máster en neurometabolismo y biología celular para clínicos.	No asiste	Asiste	No asiste	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
4	Asociación Colombiana de	Naily del Claret	Médica y cirujana. Especialista	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste

N.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 25 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 4to espacio 8 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 15 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 6to espacio 17 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 7mo espacio 22 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 8vo espacio 23 de septiembre 6:00 p.m.
	Medicina Interna	Moreau Roquett	en medicina interna.								
5	Instituto Roosevelt	Luisa Fernanda Acevedo Moreno	Médica de gestión clínica y de centros de cuidado.	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
6		Luz Marina Mejía	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Intensivista y jefe del servicio de pediatría.	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
7		María Claudia Salcedo	Médica y cirujana. Especialista en medicina física y rehabilitación. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto.	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste
8		John Jairo Forero Díaz	Médico y cirujano. Especialista en medicina física y rehabilitación. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto.	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
9		Martha Peña Preciado	Médica y cirujana. Especialista en neurología. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste

N.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 25 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 4to espacio 8 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 15 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 6to espacio 17 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 7mo espacio 22 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 8vo espacio 23 de septiembre 6:00 p.m.
			Iares del Instituto.								
10	Viviana Andrea Gómez Torres	Enfermera. Especialista en auditoría y garantía de la calidad en salud. Especialista en gestión de salud pública y seguridad social. Directora de calidad.	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
11	William Camilo Torres Jara	Médico y cirujano. Magíster en genética humana.	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
12	Mónica Cediel Echeverry	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto.	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
13	Óscar Darío Sánchez	Médico y cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Fellowship en enfermedades neuromusculares.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
14	Jackeline Marisol Hernández Anduray	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología.	Asiste	No asiste	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste
15	Carlos Humbert	Médico y cirujano.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste

N.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 25 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 4to espacio 8 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 15 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 6to espacio 17 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 7mo espacio 22 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 8vo espacio 23 de septiembre 6:00 p.m.
1 6		o Medina Solano	Especialista en epidemiología. Especialista en pediatría. Magíster en genética humana. Magíster en bioestadística y bioinformática. Magíster en enfermedades metabólicas hereditarias.								
				No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste
				No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste
1 7		Sergio Alejandro Nossa Almanza	Médico y cirujano. Especialista en psiquiatría. Subespecialista en psiquiatría de niños y adolescentes.	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	Asiste	Asiste	No asiste
1 8	Experta independiente	Diana Pilar Soto Peña	Fisioterapeuta. Máster en gestión de la calidad y excelencia de las organizaciones.	No asiste	No asiste	No asiste	Asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste
1 9	Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación	Sandra Milena Castellar Leones	Médica y cirujana. Especialista en medicina física y rehabilitación.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste

N.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 25 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 4to espacio 8 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 15 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 6to espacio 17 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 7mo espacio 22 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 8vo espacio 23 de septiembre 6:00 p.m.
20		Edicson Ruiz Ospina	Médico y cirujano. Especialista en medicina física y rehabilitación.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
21	Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica	Milena Villamil Osorio	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología. Especialista en pediatría. Especialista en neumología pediátrica.	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
22	Asociación Colombiana de Genética Humana	Silvia Juliana Maradei Anaya	Médica y cirujana. Magíster en genética médica. Candidata a PhD en Ciencias biomédicas.	Asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
23	FAMECOL	María Isabel Acevedo Espitia	Presidente de FAMECOL. Madre de dos hijas con AME.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
24		Leonardo Arregocés Castillo	Médico y cirujano. Asesor de FAMECOL.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste
25		Mariana Moreano Acevedo	Paciente con AME.	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
26	Ministerio de Salud y Protección Social	Sandra Milena Acevedo Pérez	Química farmacéutica. Especialista en epidemiología.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
27		Alida Marlén Saavedra González	Médica y cirujana. Especialista en administración	No asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	Asiste	No asiste

N.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 25 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 4to espacio 8 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 15 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 6to espacio 17 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 7mo espacio 22 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 8vo espacio 23 de septiembre 6:00 p.m.
			ón hospitalaria. Especialista en auditoría de la calidad de los servicios de salud.								
28		Aida Maired Builes Gutiérrez	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
29		Ana María Herrera Eslava	Química farmacéutica. Especialista en gerencia de mercadeo. Magíster en farmacología.	Asiste	No asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
30		Paola Astrid Avellaneda Lozada	Economista. Especialista en economía y gestión en salud.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
31		María Cristina D'Pino Franco	Química farmacéutica. Candidata a magíster en economía.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
32		Laura Milena Múnера Restrepo	Enfermera. Magíster en salud mental.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
33		Michael Alexander Vallejo Urrego	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Magíster en genética.	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
34		Andrea Yanira Rodríguez	Odontóloga. Epidemióloga y Magíster en salud pública.	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste	No asiste
35	Instituto de Evaluación	Kelly Patricia	Gerente técnica.	Asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste

N.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 25 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 4to espacio 8 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 15 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 6to espacio 17 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 7mo espacio 22 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 8vo espacio 23 de septiembre 6:00 p.m.
	Tecnológica en Salud (IETS)	Estrada Orozco									
3 6		Jefferson Antonio Buendía Rodríguez	Coordinador de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	Asiste
3 7		Sandra Johanna Echeverry Coral	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
3 8		Lyda Zoraya Rojas Sánchez	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
3 9		Vladimir Duque Caballero	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
4 0		Diana Marcela Segura Sandino	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
4 1		Catalina Restrepo Cardona	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de tecnologías sanitarias.	Asiste	Asiste	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste

N.	Organización que representa	Nombre	Perfil	Asistencia 1er espacio 25 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 2do espacio 27 de agosto 6:00 p.m.	Asistencia 3er espacio 29 de agosto 6:30 a.m.	Asistencia 4to espacio 8 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 5to espacio 15 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 6to espacio 17 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 7mo espacio 22 de septiembre 6:00 p.m.	Asistencia 8vo espacio 23 de septiembre 6:00 p.m.
4 2		Lorena Mesa Melgarejo	Jefe de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste	Asiste	Asiste	No asiste	No asiste	Asiste	Asiste	Asiste
4 3		Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste
4 4		Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste	Asiste

Fuente: elaboración propia.

2.3 Gestión de los conflictos de intereses

Se parte de entender los conflictos de intereses (CDI) como aquellas “*posibles situaciones de orden moral, intelectual y económico que pueden impedirle a una persona actuar en forma objetiva e independiente, ya sea porque le resulte particularmente conveniente, le sea personalmente beneficioso o porque sus familiares en los grados indicados en la ley se vean igualmente beneficiados*” (6). En otras palabras, los conflictos de intereses son las tensiones que existen cuando los intereses privados pueden llegar a prevalecer sobre los intereses generales, colectivos o públicos (7).

En el IETS se ha establecido la política de transparencia mediante la cual se busca gestionar de forma adecuada los potenciales conflictos de intereses, asegurando la legitimidad y la transparencia de todos los procesos que el IETS tiene a su cargo, especialmente garantizando que quienes participen en los

procesos no tengan intereses que puedan afectar su objetividad o incidir en las recomendaciones a favor de sus intereses personales (8).

El proceso de identificación y gestión de los CDI potenciales inicia con la declaración de estos por parte de los participantes. Para ello, el IETS dispone de un formato electrónico cuyo enlace se puede ver aquí: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. Una vez los participantes han diligenciado el formato de declaración de CDI, la información entregada es analizada por parte del Comité de gestión de los conflictos de intereses con el fin de identificar, tipificar y gestionar los potenciales conflictos.

Para la adecuada gestión de los conflictos, la deliberación del comité parte del reconocimiento la inevitable tensión entre procurar el derecho a la participación y, al mismo tiempo, generar condiciones adecuadas que no les resten legitimidad, validez y confiabilidad a la emisión de recomendaciones que se generan desde el IETS (8).

También se toman en cuenta los hechos con vigencia de dos años hacia atrás del momento en el que se hace la declaración, así como las características de los procesos o proyectos en los que las personas participarán o ejercerán sus funciones. Valorando caso a caso, se tipifican los conflictos de intereses (si son financieros, no financieros, personales u organizacionales), y se valora la experticia en función del tema utilizando una matriz que facilita el análisis y la ponderación de la experticia y del conflicto potencial (7).

Para los casos en los que la información consignada en los formatos no es suficiente, se solicita la aclaración respectiva por correo electrónico. Las respuestas enviadas por los actores también son tenidas en cuenta como elementos adicionales de análisis. De igual modo, se hace la consulta al Registro de Transferencias de Valor del Sector Salud (RTVSS) que administra el Ministerio de Salud, para completar las fuentes de información.

Con estos elementos de análisis (la experiencia y trayectoria profesional, la declaración de los potenciales CDI, las aclaraciones adicionales y el reporte de la consulta en el RTVSS dado por el Ministerio), el comité define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la política de transparencia, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 34. Categorías de participación

Alcance de la participación	Definición	Implicación
Participación	Identifica el conflicto como inexistente. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés en particular o cuando se declara algún interés que no guarda relación específica con el tema, proyecto o proceso.	La persona puede participar en todos los procesos y pasos sin limitaciones.
Limitación parcial	Identifica el conflicto como probable. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia y objetividad de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se limita la participación del individuo en el proceso o procesos relacionados con el interés (específico o no específico) declarado y considerado potencialmente conflictivo. Así, su participación solo se dará en aquellos ámbitos en los que el conflicto no se materialice.
Exclusión	Identifica el conflicto como confirmado. Esta situación ocurre cuando el comité identifica un claro conflicto de los intereses de la persona con el proceso en cuestión.	Se considera que, dada la importancia de los intereses declarados y su relación con el tema de interés, el individuo no debe participar ya que pondría en riesgo la validez del y/o la confianza en el proceso.

Fuente: Elaborado a partir de política de transparencia (54).

Para los casos en los que la información consignada en los formatos no es suficiente, se solicita la aclaración respectiva por correo electrónico. Las respuestas enviadas por los actores también son tenidas en cuenta como elementos adicionales de análisis. De igual modo, se hace la consulta al Registro de Transferencias de Valor del Sector Salud (RTVSS) que administra el Ministerio de Salud, para completar las fuentes de información.

Con estos elementos de análisis (la experiencia y trayectoria profesional, la declaración de los potenciales CDI, las aclaraciones adicionales y el reporte de la consulta en el RVTSS dado por el Ministerio), el comité define el alcance de la participación de los actores de acuerdo con los niveles establecidos en la política de transparencia, como se muestra en la siguiente tabla:

Tabla 35. Matriz síntesis de declaración y análisis de conflictos de interés

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
Nathalia Andrea Pardo Cardozo	Experta del grupo desarrollador	Refiere una asistencia a un congreso de la Sociedad Latinoamericana Enfermedades neuromusculares	Médica y cirujana. Especialista en neurología pediátrica. Magíster (c) en educación médica.	Conflicto de interés financiero y no específico ni relacionado con el tema en el que participa.	Considerando el alcance de rol y que el conflicto declarado no está directamente con el tema en el que va a participar, se le da aval de participación completa.
Carlos Ernesto Bolaños Almeida	Experto del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Médico y cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Máster en fisiología y medicina del sueño. Máster en enfermedades metabólicas hereditarias. Máster en neurometabolismo y biología celular para clínicos.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Carolina Baquero Montoya	Experto del grupo desarrollador	Ha asistido a eventos de formación con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Máster en Condicionantes genéticos, metabólicos y nutricionales	Conflictos de interés financieros, específicos y relacionados con el tema en el	Considerando la consulta realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social en la base de transferencias valor, y su

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
			del crecimiento y desarrollo. Doctorado en genética médica.	que participa.	declaración de conflictos, se considera darle aval de participación limitada: podrá participar en todas las dimensiones, menos en la votación de la dimensión de tratamiento farmacológico.
Silvia Juliana Maradei Anaya	Experta del grupo desarrollador	Ha recibido honorarios como speaker para algunas industrias farmacéuticas.	Médica y cirujana. Magíster en genética médica. Candidata a PhD en Ciencias biomédicas.	Conflictos de interés financieros, específicos y relacionados con el tema en el que participa.	Considerando la consulta realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social en la base de transferencias valor, y su declaración de conflictos, se considera darle aval de participación limitada: podrá participar en todas las dimensiones, menos en la votación de la dimensión de tratamiento farmacológico.
Sandra Milena	Experta del grupo desarrollador	Ha recibido honorarios como speaker	Médica y cirujana. Especialista en	Conflictos de interés financiero	Considerando la consulta realizada por el

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
Castellar Leones		para algunas industrias farmacéuticas.	medicina física y rehabilitación.	s, específicos y relacionados con el tema en el que participa.	Ministerio de Salud y Protección Social en la base de transferencias valor, y su declaración de conflictos, se considera darle aval de participación limitada: podrá participar en todas las dimensiones, menos en la votación de la dimensión de tratamiento farmacológico.
Edicson Ruiz Ospina	Experto del grupo desarrollador	Ha recibido honorarios como speaker para algunas industrias farmacéuticas.	Médico y cirujano. Especialista en medicina física y rehabilitación.	Conflictos de interés financieros, específicos y relacionados con el tema en el que participa.	Considerando la consulta realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social en la base de transferencias valor, y su declaración de conflictos, se considera darle aval de participación limitada: podrá participar en todas las dimensiones, menos en la votación de la dimensión de

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
Milena Villamil Osorio	Experta del grupo desarrollador	Ha recibido honorarios como speaker para algunas industrias farmacéuticas.	Médica y cirujana. Especialista en epidemiología. Especialista en pediatría. Especialista en neumología pediátrica.	Conflictos de interés financiero s, específicos y relacionados con el tema en el que participa.	tratamiento farmacológico. Considerando la consulta realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social en la base de transferencias valor, y su declaración de conflictos, se considera darle aval de participación limitada: podrá participar en todas las dimensiones, menos en la votación de la dimensión de tratamiento farmacológico.
Carlos Humberto Medina Solano	Experto del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Médico y cirujano. Especialista en epidemiología. Especialista en pediatría. Magíster en genética humana. Magíster en bioestadística y bioinformática . Magíster en enfermedades	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
			metabólicas hereditarias.		
Óscar Darío Sánchez	Experto del grupo desarrollador	Ha asistido a eventos sobre AME con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médico y cirujano. Especialista en neurología pediátrica. Fellowship en enfermedades neuromusculares.	Ninguno	Considerando la temporalidad del conflicto (2023), el comité le da aval de participación completa.
Martha Peña Preciado	Experta del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Médica y cirujana. Especialista en neurología.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
John Jairo Forero	Experto del grupo desarrollador	Asistió a un evento sobre AME con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médico y cirujano. Especialista en medicina física y rehabilitación.	Ninguno	Considerando la temporalidad del conflicto (2023), el comité le da aval de participación completa.
Juan Camilo Cala Erazo	Experto del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Médico y cirujano. Especialista en psiquiatría. Subespecialista en psiquiatría de niños y adolescentes.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Naily del Claret Moreau Roquett	Experta participante	No declara intereses relacionados.	Médica y cirujana. Especialista en medicina interna.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
					aval de participación completa.
Luisa Fernanda Acevedo Moreno	Experta participante	No declara intereses relacionados.	Médica y cirujana. Candidata a magíster en salud pública.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Luz Marina Mejía	Experta participante	Asistencia a un curso con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Intensivista y jefe del servicio de pediatría.	Ninguno	Considerando la temporalidad del conflicto (2014), el comité le da aval de participación completa.
María Claudia Salcedo	Experta participante	Asistencia a eventos con patrocinio de la industria farmacéutica.	Médica y cirujana. Especialista en medicina física y rehabilitación. Miembro de la Junta de enfermedades Neuromusculares del Instituto.	Conflictos de interés financieros, específicos y relacionados con el tema en el que participa.	Considerando la consulta realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social en la base de transferencias valor, y su declaración de conflictos, se considera darle aval de participación limitada: podrá participar en todas las dimensiones, menos en la votación de la dimensión de

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
					tratamiento farmacológico.
Viviana Andrea Gómez Torres	Experta participante	No declara intereses relacionados.	Enfermera. Especialista en auditoria y garantía de la calidad en salud. Especialista en gestión de salud pública y seguridad social. Directora de calidad.	Ninguno	Considerando la temporalidad del conflicto (2014), el comité le da aval de participación completa.
William Camilo Torres Jara	Experto participante	No declara intereses relacionados.	Médico y cirujano. Magíster en genética humana.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Jackeline Marisol Hernández Anduray	Experta participante	No declara intereses relacionados.	Médica y cirujana. Especialista en pediatría. Especialista en nefrología.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Sergio Alejandro Nossa Almanza	Experto participante	No declara intereses relacionados.	Médico y cirujano. Especialista en traumatología y ortopedia infantil.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
Diana Pilar Soto Peña	Experta participante	Reporta asistencia a congresos con patrocinio de la industria farmacéutica.	Fisioterapeuta . Máster en gestión de la calidad y excelencia de las organizaciones .	Conflictos de interés financieros, específicos y relacionados con el tema en el que participa.	Considerando la consulta realizada por el Ministerio de Salud y Protección Social en la base de transferencias valor, y su declaración de conflictos, se considera darle aval de participación limitada: podrá participar en todas las dimensiones, menos en la votación de la dimensión de tratamiento farmacológico.
María Isabel Acevedo Espitia	Experta participante	Asistencia a congreso con patrocinio de la industria farmacéutica.	Presidente de FAMECOL. Madre de dos hijas con AME.	Conflictos de interés financieros, específicos y relacionados con el tema en el que participa.	Dado que el rol de las organizaciones de pacientes y cuidadores es puntual, podrá participar en todas las dimensiones, sin votar en las relacionadas con la parte de tratamiento y solo tendrán un voto por organización.

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
Mariana Moreano Acevedo	Experta participante	No declara intereses relacionados.	Paciente con AME.	Ninguno	Dado que el rol de las organizaciones de pacientes y cuidadores es puntual, podrá participar en todas las dimensiones, sin votar en las relacionadas con la parte de tratamiento y solo tendrán un voto por organización.
Leonardo Arregocés Castillo	Experto participante	Reporta ser consultor para fabricación de vacunas y valor terapéutico para medicamentos en tratamiento de diabetes.	Médico y cirujano. Asesor de FAMECOL.	Conflicto de interés inespecífico y no relacionado con el tema	Dado que el rol de las organizaciones de pacientes y cuidadores es puntual, podrá participar en todas las dimensiones, sin votar en las relacionadas con la parte de tratamiento y solo tendrán un voto por organización.
Sandra Johanna Echeverry Coral	Líder y experta metodóloga del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
Lyda Zoraya Rojas Sánchez	Experta metodóloga del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Epidemióloga de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Vladimir Duque Caballero	Experto metodólogo del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Epidemiólogo de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Diana Marcela Segura Sandino	Experta metodóloga del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Catalina Restrepo Cardona	Experta metodóloga del grupo desarrollador	No declara intereses relacionados.	Química farmacéutica de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.
Fanny Emelina Torres García	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	No declara intereses relacionados.	Químico farmacéutico de la Unidad de síntesis de la evidencia y gestión de las tecnologías sanitarias.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.

Nombre	Rol	Intereses declarados	Experticia soportada para el producto	Tipo de conflicto de interés identificado	Resultado deliberación Comité de gestión de conflictos de Interés
Andrea Johanna Lara Sánchez	Especialista de participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	No declara intereses relacionados.	Profesional de apoyo a participación de la Jefatura de métodos cualitativos e investigación social.	Ninguno	Al no tener conflictos de intereses relacionados con el tema, tiene aval de participación completa.

Fuente: elaboración propia.

3. Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de participación y deliberación [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual_Participacion.pdf
2. Mesa L, Estrada K. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud [Internet]. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2020 [citado 15 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Guia_para_el_involucramiento_de_actores.pdf
3. Hunger T, Schnell-Inderst P, Sahakyan N, Siebert U. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Health Care. enero de 2016;32(3):131-9.
4. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual para el desarrollo de lineamientos técnicos basados en evidencia [Internet]. 2024 [citado 4 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.iets.org.co/wp-content/uploads/2024/08/Manual-desarrollo-lineamientos-tecnicos-basados-evidencia-IETS2024.pdf>
5. EUnetHTA. Stakeholder Involvement Policy: EUnetHTA Joint Action 2010-2012 [Internet]. 2010 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en:

<https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/01/EUnetHTA-JA-Stakeholder-Involvement-Policy.pdf>

6. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Política de Transparencia [Internet]. 2013 [citado 16 de febrero de 2024]. Disponible en: https://www.iets.org.co/Archivos/Pol%C3%ADtica_Transparencia_final.pdf
7. Beltrán E. Metodología para identificación y gestión de los conflictos de interés. Fundamentos conceptuales y procedimentales. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS; 2020.
8. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Gestión de conflictos de interés [Internet]. [citado 14 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://www.iets.org.co/ciudadania/comite-de-gestion-de-los-conflictos-de-intereses/>

Anexo 2. Proceso de construcción y refinamiento de preguntas orientadoras

Las preguntas orientadoras para el lineamiento se han desarrollado mediante la realización inicial de una búsqueda exploratoria de información por parte del equipo técnico del IETS con el objeto de conocer aspectos relevantes de la atrofia muscular espinal (AME-5q) y el manejo integral de los pacientes con esta condición. Esta primera fase permitió identificar literatura relevante para soportar tópicos relevantes requeridos en la elaboración de las preguntas de acuerdo a lo establecido en los estudios previos realizados y que abarcan tamización, sospecha clínica, diagnóstico, tratamiento, procedimientos, intervenciones, medicamentos, terapias y seguimiento con miras a la recuperación e integración social del paciente. En un segundo momento en dos reuniones con la mesa técnica del Ministerio de Salud (referentes técnicos) se presentaron las preguntas preliminares, el alcance del lineamiento y los aspectos que se abordarán y los que no se abordarán, así como el enfoque de las preguntas de investigación orientadoras. Se llevó a cabo una discusión entre los miembros de los equipos técnicos del MSPS y del IETS, se recibieron comentarios sobre como orientar las preguntas y el grupo técnico del IETS realizó ajustes recomendados a las preguntas inicialmente planteadas.

Posteriormente, en reunión de trabajo con el equipo clínico del grupo desarrollador se revisaron las preguntas previamente ajustadas con MSPS, así como el alcance y objetivos. Se recogieron las recomendaciones por parte de los expertos y se realizaron los ajustes pertinentes. Las preguntas planteadas inicialmente se muestran a continuación, teniendo en cuenta los tópicos definidos.

Tamizaje

¿Cuáles son las recomendaciones técnicas y operativas para la detección temprana (tamizaje) de AME, que permiten garantizar una identificación precoz y oportuna de los casos?

Diagnóstico y clasificación

¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben ser implementados para la sospecha diagnóstica, confirmación y clasificación clínica, fenotípica y funcional de la AME con el fin de garantizar un diagnóstico oportuno?

Tratamiento integral

¿Qué alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben adoptarse en la enfermedad de base y en cada subtipo de AME, incluyendo criterios de inicio, priorización, continuación, suspensión, modificación o cambio para guiar la elección más adecuada según perfil del paciente?

Prevención de complicaciones

¿Qué intervenciones son esenciales para prevenir complicaciones y promover la estabilidad clínica de las personas con AME?

Seguimiento

¿Cuáles son los componentes mínimos que aseguran un seguimiento clínico y paraclínico adecuado, incluyendo su frecuencia en personas con AME?

Equipos interdisciplinarios

¿Cuáles profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con AME y cómo debe garantizarse la articulación de una red de atención a lo largo del proceso?

Educación y apoyo

¿Qué estrategias deben adoptarse para incorporar activamente a las personas con AME, familiares, cuidadores y organizaciones de pacientes, con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, la participación en la toma de decisiones y la calidad de vida?

Como parte del proceso, estas preguntas fueron refinadas en los espacios previamente descritos y posteriormente socializadas en el espacio virtual llevado a cabo el día 10 de julio de 2025 (ver Anexo 2, numeral 2.2) donde fueron presentadas una a una para recoger comentarios por parte de los asistentes y

continuar el proceso de refinamiento en los casos en los que fuera pertinente permitiendo así completar el proceso para definir las preguntas que orientarán este lineamiento.

A continuación, se muestran los comentarios y ajustes realizados. Las preguntas que guiarán el desarrollo de este lineamiento pueden ser consultadas en el numeral 5.

Tamizaje:

- La pregunta se enfoca en recomendaciones técnicas y operativas para el tamizaje neonatal de AME, buscando una identificación precoz y oportuna.
- Esta pregunta recibió comentarios relacionados con el enfoque del tamizaje y será abordado como único método de detección temprana.
- Se debatió el alcance de "operativas", aclarando que se basará en la evidencia de programas existentes en otros países, sin entrar en detalles sobre quién asume los costos o la logística específica en Colombia, lo cual entraría a ser competencia de los entes reguladores del país.
- Se mencionó la importancia de tamizar a todos los recién nacidos para detectar la enfermedad temprano y permitir la instauración precoz de terapias modificadoras de la enfermedad.
- Se reciben comentarios sobre la importancia, al momento de contextualizar los hallazgos, de considerar el manejo en zonas de alto de riesgo y alta prevalencia de enfermedad. Así como de tener una estructura que permita la evaluación molecular y como proceder después de la detección de un caso.

Diagnóstico y clasificación:

- La pregunta busca definir criterios clínicos y paraclínicos para la sospecha, confirmación y clasificación (clínica, fenotípica y funcional) de la AME.
- Varios expertos clínicos están de acuerdo con la formulación de la pregunta, sin embargo, se sugirió por parte de uno de los asistentes, cambiar el verbo "implementados" por "considerados" o "realizados", y modificar la frase "garantizar un diagnóstico oportuno" a "con el fin de realizar un diagnóstico oportuno" o "promover" un diagnóstico oportuno. La pregunta se ajusta y la mayoría estuvo de acuerdo en mantener el énfasis en el diagnóstico oportuno.

- Se sugiere dejar detallado el tema de diagnóstico genético, pero se da claridad que esto está implícito dentro del término "paraclínicos".

Tratamiento integral:

- La pregunta se centra en alternativas terapéuticas (farmacológicas y no farmacológicas), incluyendo criterios de inicio, priorización, continuación, suspensión y modificación.
- Se propuso cambiar "deben adoptarse" por "deben considerarse" para reflejar un abanico de posibilidades, los asistentes estuvieron de acuerdo con realizar este cambio
- Se discutió la redacción "en la enfermedad de base y en cada subtipo de AME", con una preocupación por la clasificación de subtipos que podría estar desactualizada; se aclaró que la búsqueda de evidencia será amplia y reflejará las clasificaciones más recientes. Se elimina la enfermedad de base y se deja AME y en cada subtipo, los asistentes estuvieron de acuerdo con el ajuste.
- Se enfatizó la importancia de las terapias no farmacológicas para el manejo integral.
- Se planteó el reto metodológico de incorporar evidencia del mundo real o anecdótica (como la percepción de los pacientes sobre el "desgaste" del tratamiento nusinersen y el momento de las evaluaciones), aunque no provenga de estudios aleatorizados controlados. El IETS menciona la importancia de mantener el rigor metodológico y se refuerza el comentario que siempre se realiza una búsqueda más amplia de literatura y datos que permitan dar respuesta a la pregunta planteada y se declara la calidad de la evidencia.

Prevención de complicaciones:

- La pregunta busca intervenciones esenciales para prevenir complicaciones y promover la estabilidad clínica.
- Se propuso y acordó cambiar "prevenir" por "disminuir el riesgo de" y añadir "y la calidad de vida" a la pregunta, reconociendo que no todas las complicaciones son evitables, pero se puede mitigar su riesgo y mejorar la calidad de vida. También se sugirió incluir explícitamente intervenciones "farmacológicas y no farmacológicas". Los participantes estuvieron de acuerdo con este ajuste.

Seguimiento:

- La pregunta aborda los componentes mínimos para un seguimiento clínico y paraclínico adecuado, incluyendo su frecuencia.
- Se sugirió homogeneizar el lenguaje con "esenciales" y eliminar "en personas con AME", pero la mayoría de los asistentes estuvo de acuerdo con la redacción original.
- No se realizan ajustes a la pregunta

Equipos interdisciplinarios:

- La pregunta busca definir qué profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario y cómo garantizar la articulación de una red de atención.
- Se planteó la inclusión de "centros de referencia", lo cual se considera relevante para enfermedades huérfanas y está en línea con la búsqueda de evidencia. Se menciona que al momento de revisar la literatura se tendrá en cuenta si la evidencia menciona aspectos relacionados con centros de referencia.
- Se debatió si la pregunta debiera enfocarse en "competencias" específicas de los profesionales en lugar de solo su profesión, dada la complejidad de la AME y la necesidad de experiencia especializada (ej., anestesiólogos para punciones intratecales). Se decidió mantener el enfoque en "profesionales de la salud" en la pregunta para no limitar la búsqueda de evidencia, pero se tendrá en cuenta la necesidad de experiencia y capacitación y al momento de revisar la evidencia para incluir esta información si la evidencia lo muestra. También se plantea la posibilidad, si más adelante el grupo de expertos lo estima necesario, en dejar una consideración especial al respecto.
- Se aclara que responder una pregunta sobre las competencias profesionales escapa del alcance de este lineamiento y un experto clínico menciona que el tema de competencias puede ser excluyente sobre todo en un país con barreras geográficas y más teniendo en cuenta el enfoque de equidad que menciona este documento.

Educación y apoyo:

- La pregunta se refiere a estrategias para incorporar activamente a pacientes, familiares, cuidadores y organizaciones, para mejorar la adherencia al tratamiento, la participación en la toma de decisiones y la calidad de vida.
- Se propuso cambiar el verbo "adoptarse" por "considerarse" y el verbo "incorporar" por "integrar", "vincular" o "empoderar" para reflejar una participación más activa y menos pasiva. Se realizan ajustes reemplazando "adoptarse" por "considerarse" e "incorporar" por "integrar" y los asistentes estuvieron de acuerdo.
- Se sugirió añadir "integral" al referirse al "tratamiento" y considerar la sostenibilidad/permanencia a largo plazo de la participación. Se acepta el ajuste de incorporar la palabra integral.
- Se recomienda tener en cuenta el tema de permanencia y de corresponsabilidad al momento de revisar evidencia. También se mencionó la importancia de voluntades anticipadas y cuidado paliativo.
- Hubo una discusión sobre incluir la educación a profesionales de la salud, pero se determinó que este tema se escapa del alcance actual del lineamiento técnico, aunque podría ser a futuro dejarse una consideración especial si los expertos clínicos lo consideran necesario para que a futura este aspecto sea abordado.
- Se resaltó la necesidad de que las aseguradoras (EAP) sean consideradas como parte clave en la adherencia al tratamiento, ya que las barreras administrativas que imponen afectan directamente la continuidad del cuidado; aunque no se incluyó explícitamente en la pregunta, se aclara que este lineamiento podrá ser empleado por funcionarios de estas entidades para que conozcan y entienda la importancia de articular procesos oportunos.

Finalmente, el equipo de IETS agradeció la participación y los aportes realizados para el refinamiento de las preguntas e informa que iniciará la búsqueda y síntesis de evidencia que permita responder las preguntas y formular los lineamientos.

Anexo 3. Estrategias de búsqueda

Tabla 36. Estrategias de búsqueda para GPC (en repositorios)

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			Junio de 2025		
ID	Recursos	Enlace	Términos de búsqueda	Identificadas	Seleccionadas
1	ACP, American College of Physicians	https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines	Spinal Muscular Atrophy	0	0
2	Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.ahrq.gov/	Spinal Muscular Atrophy	0	0
3	Australian Clinical Practice Guidelines-NHMRC	https://www.nhmrc.gov.au/guidelines	Spinal Muscular Atrophy	0	0
4	BIGG. International Database for GRADE Guidelines. BIREME-OPS	https://sites.bvsalud.org/bigg/en/biblio/	Spinal Muscular Atrophy	0	0
5	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	https://www.cadth.ca/	Spinal Muscular Atrophy	6	6
6	Canadian Task Force on Preventive Health Care	https://canadiantaskforce.ca/guidelines/published-guidelines/	Spinal Muscular Atrophy	0	0
7	Cenetec	https://cenetec-difusion.com/gpc-sns/	Spinal Muscular Atrophy	No fue posible acceder	
8	CISMef, Catalogage et Indexation des Sites Médicaux	https://www.cismef.org/cismef/	Spinal Muscular Atrophy	9	9
9	CNZGG (New Zealand Guidelines Group)	https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	Spinal Muscular Atrophy	0	0

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			Junio de 2025		
ID	Recursos	Enlace	Términos de búsqueda	Identificadas	Seleccionadas
	zealand-guidelines-group				
10	Database of GRADE EtD's and Guidelines	https://guidelines.gradepro.org/search	Spinal Muscular Atrophy	0	0
11	Database of WHO guidelines	https://www.who.int/publications/WHO-guidelines	Spinal Muscular Atrophy	1	0
12	Fisterra	https://www.fisterra.com/guias-clinicas/	Spinal Muscular Atrophy	0	0
13	GIN (Guidelines International Network)	https://guidelines.ebmportal.com	Spinal Muscular Atrophy	2	2
14	GPC infobase: CMA joule	https://joulecma.ca/cpg/homepage	Spinal Muscular Atrophy	0	0
15	Guía Salud	https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1	Atrofia Muscular Espinal	0	0
16	Guidelines in practice	https://www.guidelineinpractice.co.uk/	Spinal Muscular Atrophy	0	0
17	NHS England	https://www.england.nhs.uk/nhsidentity/	Spinal Muscular Atrophy	0	0
18	NICE (National Institute for Clinical Excellence)	https://www.nice.org.uk/guidance	Spinal Muscular Atrophy	5	3
19	RedSalud	https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/	Spinal Muscular Atrophy	0	0
20	Repositorio argentino	https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadencionmedica/guiaspрактикаклинической	Spinal Muscular Atrophy	0	0

Repositorios de GPC					
Fechas de búsqueda			Junio de 2025		
ID	Recursos	Enlace	Términos de búsqueda	Identificadas	Seleccionadas
21	SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)	https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/	Spinal Muscular Atrophy	0	0
22	Singapore Ministry of health Guidelines	https://www.moh.gov.sg/hpp/doctors/guidelines/GuidelineDetails/clinical-practice-guidelines-medical	Spinal Muscular Atrophy	0	0
23	Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria	https://www.semfyce.es/biblioteca/national-electronic-library-for-health-nelh/	Spinal Muscular Atrophy	0	0
24	U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)	https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation-topics	Spinal Muscular Atrophy	0	0
25	WHOLIS - Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS	http://apps.who.int/iris/discover?&query=guidelines%20as%20topic	Spinal Muscular Atrophy	0	0
26	Trip Database	https://www.tripdatabase.com/	Spinal Muscular Atrophy	11	4
27	Orphanet	https://www.orpha.net/es/disease/detail/70?name=atroia%20muscular%20espinal&mode=name	Spinal Muscular Atrophy	12	0
28	OMIM	https://www.omim.org/	Spinal Muscular Atrophy 5q	9	0

Tabla 37. Estrategias de búsqueda en bases de datos

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	PUBMED		
Plataforma	Medline		
Fecha de búsqueda	29/06/2025		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas y meta-análisis		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	"muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "atrophy"[All Fields] AND "spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("atrophy"[All Fields] AND "spinal"[All Fields] AND "muscular"[All Fields]) OR "atrophy spinal muscular"[All Fields]	11,990
	2	("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "atrophy"[All Fields] AND "spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("atrophy"[All Fields] AND "spinal"[All Fields] AND "muscular"[All Fields]) OR "atrophy spinal muscular"[All Fields]) AND ((y_5[Filter]))	3,293
	3	("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("muscular"[All Fields] AND "atrophy"[All Fields] AND "spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("atrophy"[All Fields] AND "spinal"[All Fields] AND "muscular"[All Fields]) OR "atrophy spinal muscular"[All Fields]) AND ((y_5[Filter]) AND (meta-analysis[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR systematicreview[Filter])))	91
Referencias identificadas	91		

Fuente: elaboración propia.

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Elsevier		
Plataforma	EMBASE		
Fecha de búsqueda	29/06/2025		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	'atrophy, spinal muscular' OR ('atrophy,'/exp OR atrophy,) AND spinal AND muscular)	18,817
	2	#1 AND (2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py) AND ('practice guideline'/de OR 'systematic review'/de)	356
Referencias identificadas	356		

Fuente: elaboración propia.

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Lilacs		
Plataforma	BVsalud		
Fecha de búsqueda	29/06/2025		

Característica	Reporte		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	mh:("Atrofia Muscular Espinal") AND instance:"lilacsplus"	231
	2	mh:("Atrofia Muscular Espinal" OR "Atrofia Muscular Espinal" OR "Atrofia Muscular Espinal" OR "Atrofia Muscular Espinal") AND type_of_study:("guideline" OR "systematic_reviews") AND (year_cluster:[2020 TO 2025]) AND instance:"lilacsplus"	22
Referencias identificadas	22		

Fuente: elaboración propia.

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews		
Plataforma	Ovid		
Fecha de búsqueda	06/07/2025		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado

Característica	Reporte		
	1	Muscular atrophy, spinal [Incluyendo términos limitados relacionados]	205
	2	1 and 2020:2025.(sa.year).	6
Referencias identificadas	6		

Fuente: elaboración propia.

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Google scholar		
Plataforma	Google		
Fecha de búsqueda	07/07/2025		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Guías		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	Muscular atrophy, spinal and guidelines	109.000
	2	2020-2025	17.700
Referencias identificadas	Se recuperan las primeras 100 referencias		

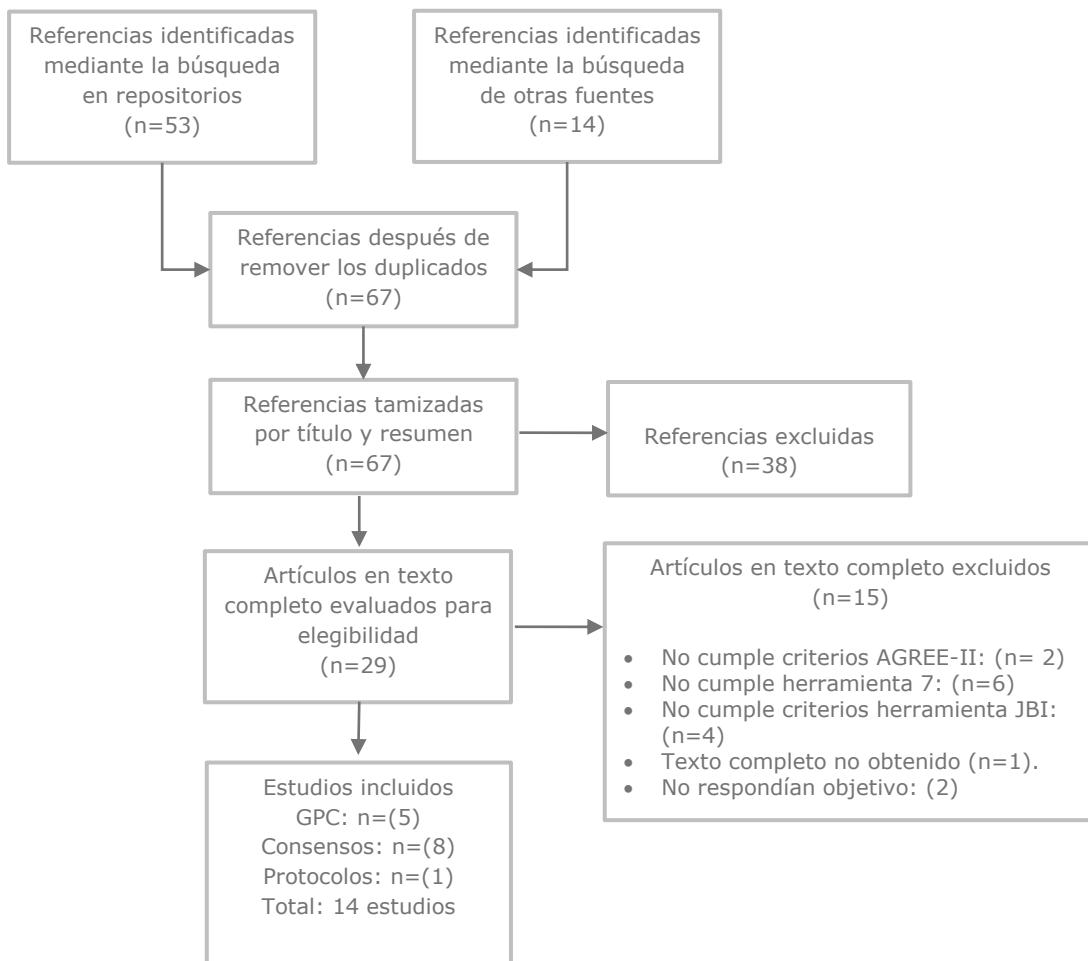
Fuente: elaboración propia.

Característica	Reporte		
Tipo de búsqueda	Nueva		
Base de datos	Google scholar		
Plataforma	Google		
Fecha de búsqueda	07/07/2025		
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años		
Restricciones de lenguaje	Ninguna		
Otros límites	Revisiones sistemáticas		
Estrategia de búsqueda	N.	Estrategia	Resultado
	1	Muscular atrophy, spinal and systematic review	101.000
	2	2020-2025	17.300
Referencias identificadas	Se recuperan las primeras 696 referencias		

Fuente: elaboración propia.

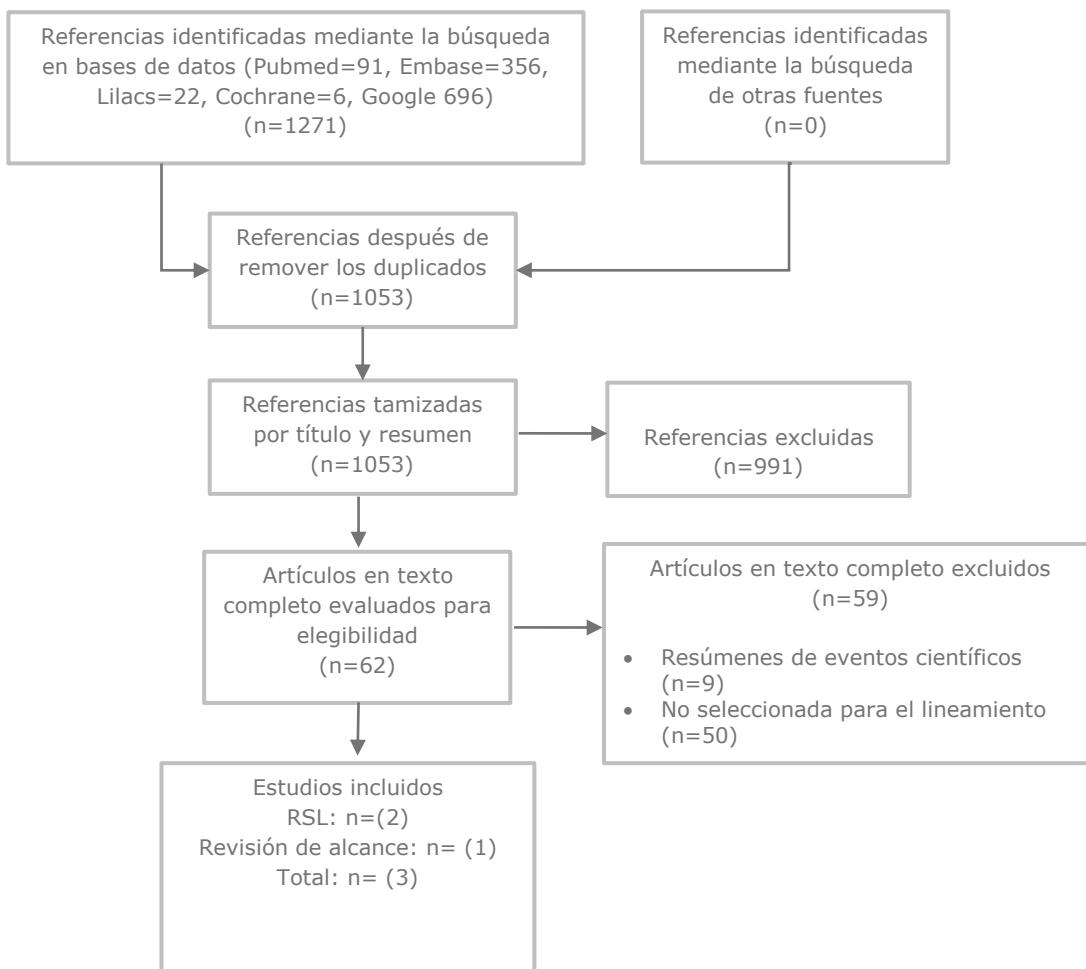
Anexo 4. Diagramas de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia

Figura 10. Diagrama Prisma (GPC - Consensos - Protocolos)



Fuente: elaboración propia.

Figura 11. Diagrama Prisma RSL



Fuente: elaboración propia.

Anexo 5. Listado de estudios incluidos y excluidos

Tabla 38. Estudios incluidos (GPC y consensos)

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Gesellschaft für Neuropädiatrie et al. (2024)	Diagnostik und Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Kindes- und Erwachsenenalter. Leitlinie S2k, V: 2.1	GPC
2	Gesellschaft für und Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin e.V. et al. (2025)	Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellerkrankheit, 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose. S2k-Leitlinie, V: 5.1	GPC
3	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2023)	Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy. Highly specialised technologies guidance HST15	GPC
4	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2023)	Risdiplam for treating spinal muscular atrophy. Technology appraisal guidance TA755.	GPC
5	National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2023)	Onasemnogene abeparvovec for treating presymptomatic spinal muscular atrophy. Highly specialised technologies guidance HST24.	GPC
6	Zanotelli et al. (2024)	Consensus from the Brazilian Academy of Neurology for the diagnosis, genetic counseling, and use of disease-modifying therapies in 5q spinal muscular atrophy	Consenso
7	Romanelli Tavares et al. (2024)	Integrated Approaches and Practical Recommendations in patient Care Identified with 5q Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening	Consenso
8	Schroth et al. (2024)	Spinal Muscular Atrophy Update in Best Practices Recommendations for Diagnosis Considerations	Consenso
9	Schroth et al. (2025)	Spinal Muscular Atrophy Update in Best Practices Recommendations for Treatment Considerations	Consenso
10	Pitarch, et al. (2022)	Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus)	Consenso

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
11	Mercuri et al. (2018)	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care	Consenso
12	Finkel et al. (2018)	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics	Consenso
13	l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS)	Recommandations sur les informations requises pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle	Consenso
14	Filnemus – Filière Neuromusculaire (2020)	Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) AMYOTROPHIE SPINALE INFANTILE	Protocolo nacional
GPC: guía de práctica clínica			

Fuente: elaboración propia.

Tabla 39. Estudios incluidos (Revisiones)

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Landfeldt et al. (2023)	Caregiver Burden of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review	RSL
2	Brandt et al. (2022)	Parents as informal caregivers of children and adolescents with spinal muscular atrophy: a systematic review of quantitative and qualitative data on the psychosocial situation, caregiver burden, and family needs	RSL
3	Sari et al. (2022)	Psychological burden in spinal muscular atrophy patients and their families: a systematic review	Revisión de alcance
RSL: Revisión sistemática de literatura			

Fuente: elaboración propia.

Tabla 40. Otros documentos incluidos

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
1	Ropars et al. (2020)	Multidisciplinary approach and psychosocial management of spinal muscular atrophy (SMA)	Revisión narrativa

No	Autor, año	Título	Tipo de estudio
2	Zhou et al. (2023)	Current Advances in Genetic Testing for Spinal Muscular Atrophy	Artículo
3	Munell et al. (2023)	Documento de Manejo Clínico-Práctico de la Terapia Génica con Onasemnogén abeparvovec en Atrofia Muscular Espinal.	Documento clínico (España)
4	Vincent Genestar et al. (2024)	European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) guidance on the pharmacy handling of in vivo gene therapy medicinal products.	Artículo original
5	Sydney Children's Hospitals Network (SCHN) (2021)	Gene therapy - in vivo gene therapeutics – administration and handling Procedure	Documento institucional
6	Cuscó et al. (2020)	Practical guidelines to manage discordant situations of <i>SMN2</i> copy number in patients with spinal muscular atrophy	Artículo

Fuente: elaboración propia.

Tabla 41. Estudios Excluidos (GPC y consensos)

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
1	Queensland Clinical Guidelines (2025)	Newborn bloodspot screening. Queensland Health; amended. Guideline for maternal and neonatal services in Queensland.	GPC No objetivo del lineamiento
2	Queensland Clinical Guidelines (2024)	Preconception and prenatal genetic screening. Queensland Health.	GPC No objetivo del lineamiento
3	British Columbia Perinatal Health Program (2024)	Neonatal Guideline: Newborn Metabolic Screening.	No cumple criterios de herramienta 7
4	Carelon Medical Benefits Management, Inc. (2025)	Appropriate Use Criteria: Genetic Testing for Inherited Conditions.	No cumple criterios de herramienta 7
5	Carelon Medical Benefits Management, Inc. (2025)	Carrier Screening in the Reproductive Setting	No cumple criterios de herramienta 7

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
6	Carelon Medical Benefits Management, Inc. (2024)	Carrier Screening in the prenatal setting and preimplantation genetic testing	No cumple criterios de herramienta 7
7	British Society of Rehabilitation Medicine (2023)	The role of palliative care interventions for people living with long term neurological conditions	No cumple criterios de AGREE II
8	Agency for Clinical Innovation (2023)	Non-invasive ventilation for patients with acute respiratory failure.	No cumple criterios de AGREE II
9	The Chinese Society of Neurogenetics (2022)	Chinese guidelines for three levels of prevention of spinal muscular atrophy.	No cumple criterios de herramienta 7
10	Pan et al. (2020)	Clinical practice guidelines for spinal muscular atrophy. Chinese journal of medical genetics.	No cumple criterios de herramienta 7
11	Ling et al. (2022)	Consensus statement for standard of pulmonary management in spinal muscular atrophy (2022 version)	Artículo no recuperado
12	Pechmann et al. (2020)	Treatment with Nusinersen - Challenges Regarding the Indication for Children with SMA Type 1.	No cumple criterios de herramienta JBI
13	Prado et al. (2024)	Cuidados respiratorios en pacientes con atrofia muscular espinal para evitar el fallo ventilatorio agudo y la traqueostomía: revisión literaria y recomendaciones consensuadas.	No cumple criterios de herramienta JBI
14	Kirschner, et al., 2020	European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy	No cumple criterios de herramienta JBI
15	Demirdjian et al. (2019)	Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal	No cumple criterios de herramienta JBI
GPC: Guía de práctica clínica JBI: Joanna Briggs Institute			

Fuente: elaboración propia.

Tabla 42. Estudios Excluidos (RSL)

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
1	Glascocet al. (2020)	"Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2", "Journal of neuromuscular diseases"	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
2	Aragon-Gawinskaet al. (2023)	Spinal Muscular Atrophy Treatment in Patients Identified by Newborn Screening-A Systematic Review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
3	Pascualet al. (2024)	Efficacy of risdiplam in spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis."	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
4	Cooperet al. (2024)	Systematic Review of Presymptomatic Treatment for Spinal Muscular Atrophy."	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
5	Giessel et al. (2024)	An updated systematic review on spinal muscular atrophy patients treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec (at least 24 months), risdiplam (at least 12 months) or combination therapies	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
6	Riberoet al. (2022)	How does risdiplam compare with other treatments for Types 1-3 spinal muscular atrophy: a systematic literature review and indirect treatment comparison	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
7	Erdoset al. (2022)	Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
8	Fernandeset al. (2024)	Efficacy and safety of onasemnogene abeparvovec for the treatment of patients with spinal muscular atrophy type 1	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
9	Martíet al. (2024)	A Systematic Literature Review of the Natural History of Respiratory, Swallowing, Feeding, and Speech Functions in Spinal Muscular Atrophy	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
10	Navarrete-Opetet al. (2021)	Molecular Biomarkers for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
11	Albrechtsenet al. (2020)	Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
12	Cooperet al. (2024)	Systematic Review of Newborn Screening Programmes for Spinal Muscular Atrophy.",	No requerido, evidencia ya

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
			cubierta por GPC de alta calidad.
13	Gavriilakiet al. (2022)	Nusinersen in Adults with 5q Spinal Muscular Atrophy: a Systematic Review and Meta-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
14	Baranelloet al. (2021)	Prognostic Factors and Treatment-Effect Modifiers in Spinal Muscular Atrophy.",	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
15	O'Brienet al. (2024)	Nutrition outcomes of disease modifying therapies in spinal muscular atrophy: A systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
16	Pascual-Morenaet al. (2023)	Onasemnogene Abeparvovec in Type 1 Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis.", "Human gene therapy	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
17	Yanget al. (2022)	Systematic Literature Review of Clinical and Economic Evidence for Spinal Muscular Atrophy.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
18	Zhonget al. (2023)	Adverse events in the treatment of spinal muscular atrophy in children and adolescents with nusinersen: A systematic review and me	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
19	Chongmelaxmeet al. (2024)	Gene-based therapy for the treatment of spinal muscular atrophy types 1 and 2 : a systematic review and meta-analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
20	Wuet al. (2022)	Systematic Review of Motor Function Scales and Patient-Reported Outcomes in Spinal Muscular Atrophy.",	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
21	Angeliet al. (2022)	The effect of scoliosis surgery on pulmonary function in spinal muscular atrophy patients: review of the literature and a meta-analysis.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
22	Xinget al. (2025)	Salbutamol in 5q spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
23	Yanget al. (2023)	Safety and efficacy of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in the treatment of spinal muscular atrophy:	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
24	Abbaset al. (2022)	The Safety and Efficacy of Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
25	Chenet al. (2024)	The Impact of Nusinersen and Risdiplam on Motor Function for Spinal Muscular Atrophy Type 2 and 3: A Meta-Analysis.",	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
26	Gavrilakiet al. (2023)	Biomarkers of therapeutic efficacy in adolescents and adults with 5q spinal muscular atrophy: a systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
27	Qiaoet al. (2023)	Safety and Efficacy of Nusinersen and Risdiplam for Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.",	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
28	Alhammoudet al. (2021)	The impact of scoliosis surgery on pulmonary function in spinal muscular atrophy: a systematic review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
29	Al-Taieet al. (2023)	Evaluation of the therapeutic efficacy and tolerability of current drug treatments on the clinical outcomes of paediatric spinal muscular atrophy type 1: A systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
30	Sutherland et al. (2022)	Systematic Literature Review to Identify Utility Values in Patients with Spinal Muscular Atrophy (SMA) and Their Caregivers.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
31	Gnazzoet al. (2025)	Myostatin Modulation in Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Evidence.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
32	McGrattanet al. (2025)	Systematic literature review of the impact of spinal muscular atrophy therapies on bulbar function.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
33	Dosiet al. (2024)	The impact of three SMN2 gene copies on clinical characteristics and effect of disease-modifying treatment in patients with spinal muscular atrophy: a systematic literature review.", "	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
34	Kant-Smitset al. (2025)	The Effect of Disease-Modifying Therapies on Lung Function and Respiratory Muscle Strength in Spinal Muscular Atrophy: Systematic Review and Meta-Analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
35	Hagenackeret al. (2024)	Effectiveness of Nusinersen in Adolescents and Adults with Spinal Muscular Atrophy: Systematic Review and Meta-analysis.", "	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
36	Grayevet al. (2021)	A Systematic Review of Procedural Complications from Transforaminal Lumbar Puncture for Intrathecal Nusinersen Administrat	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
37	Huggett et al. (2024)	Functional Outcome Measures to Optimize Drug Development in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: Results From a Meta-Analysis of the Global SBMA Dataset.",	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
38	Akodadet al. (2024)	Cognition and communication in patients with spinal muscular atrophy: A systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
39	Aldukainet al. (2024)	The Impact of Nusinersen Treatment on Respiratory Function in Patients with Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
40	Zhao et al. (2025)	Motor Function and Safety of Nusinersen and Risdiplam in Asian Patients with Types 2-4 Spinal Muscular Atrophy (SMA): A Systematic Review and Meta-Analysis	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
41	Belancicet al. (2025)	Switching disease-modifying therapies in patients with spinal muscular atrophy: A systematic review on effectiveness outcomes.	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
42	Corattiet al. (2021)	Motor function in type 2 and 3 SMA patients treated with Nusinersen: a critical review and meta-analysis.", "	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
43	Hagenackeret al. (2025)	Systematic Review and Meta-analysis of Long-Term Nusinersen Effectiveness in Adolescents and Adults with Spinal Muscular Atrophy.", "Advances in therapy	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
44	Perú. Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RENETSA)et al. (2023)	Risdiplam para el tratamiento de pacientes pediátricos con atrofia muscular espinal (AME) tipo II	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
45	Daghiriet al. (2025)	The efficacy and safety of Nusinersen for spinal muscular atrophy types 1, 2, 3: a systematic review of the current evidence	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
46	Reynaet al. (2024)	Meta-analysis of clinical impact of onasemnogene abeparvovec treatment of spinal muscular atrophy patients	Es un abstract
47	Dandaet al. (2024)	Use of gene therapy in individuals with spinal muscular atrophy	Es un abstract
48	O'Brien et al. (2023)	A systematic review describing the impact of disease modifying therapies on nutrition outcomes in spinal muscular atrophy	Es un abstract
49	Aponteet al. (2023)	Systematic Literature Review of the Natural History of Spinal Muscular Atrophy: Motor Function, Scoliosis, and Contractures	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
50	Ouet al. (2023)	Quality appraisal of clinical practice guidelines for motor neuron diseases or	No requerido, evidencia ya

No	Autor, año	Título	Razón de exclusión
		related disorders using the AGREE II instrument	cubierta por GPC de alta calidad.
51	Bofanova et al. (2023)	Modern principles of therapy for patients with spinal muscular atrophy	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
52	Dryden et al. (2022)	Collaborative interprofessional guideline development: advancing critical care for children with spinal mus	Es un abstract
53	Rodriguez et al. (2022)	Efficacy and Safety of Onasemnogene abeparvovec in Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review and Meta-Analysis	Es un abstract
54	Martinset et al. (2022)	Real-world effectiveness of gene therapy onasemnogene abeparvovec (zolgensma) for spinal muscular atr	Es un abstract
55	Krisset al. (2022)	Muscle MRI in motor neuron diseases: a systematic review	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.
56	Salemet et al. (2021)	Aquatic exercises for children with muscular dystrophy and spinal muscular atrophy: A systematic review	Es un abstract
57	Bischof et al. (2020)	PND8 Matching-Adjusted Indirect Comparison of Onasemnogene Abeparvovec and Nusinersen for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy Type 1 (SMA1)	Es un abstract
58	Aponteet al. (2020)	PND77 Spinal Muscular Atrophy Type 1: Estimation of Survival	Es un abstract
59	Wadman et al. (2020)	Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III	No requerido, evidencia ya cubierta por GPC de alta calidad.

Fuente: elaboración propia.

Anexo 6. Valoración de la calidad

Tabla 43. Valoración de la calidad instrumento AGREE II

Nombre de la Guía	Dominio I. Alcance y Objetivo	Dominio II. Participación de los implicados	Dominio III. Rigor en la elaboración	Dominio IV. Claridad de presentación	Dominio V. Aplicabilidad	Dominio VI. Independencia Editorial	Global
Diagnostik und Therapie der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie im Kindes- und Erwachsenenalter. Leitlinie S2k, V: 2.1	100%	88,9%	79,2%	100%	50%	100%	85,7%
Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen, Endokrinopathien, schwere kombinierte Immundefekte (SCID), Sichelzellarkrankheit, 5q-assozierte spinale Muskelatrophie (SMA) und Mukoviszidose. S2k-Leitlinie, V: 5.1	94,4%	77,8%	60,4%	66,7%	58,3%	91,7%	71,4%
Onasemnogene abeparvovec for treating spinal muscular atrophy. Highly specialised technologies guidance HST15	16,7%	61,1%	60,4%	66,7%	58,3%	66,7%	71,4%
Risdiplam for treating spinal muscular atrophy. Technology appraisal guidance TA755.	16,7%	55,6%	60,4%	66,7%	50%	66,7%	71,4%
Onasemnogene abeparvovec for treating presymptomatic spinal muscular atrophy. Highly specialised technologies guidance HST24.	16,7%	55,6%	64,6%	72,2%	50%	66,7%	71,4%

Fuente: elaboración propia.

Tabla 44. Valoración de riesgo de sesgo RSL con herramienta ROBIS

N.	Titulo	Autor y año	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Revisión
1	Caregiver Burden of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Review	Landelfeldt et al. (2023)	●	●	●	●	●
2	Parents as informal caregivers of children and adolescents with spinal muscular atrophy: a systematic review of quantitative and qualitative data on the psychosocial situation, caregiver burden, and family needs	Brandt et al. (2022)	●	●	●	●	●

Fuente: elaboración propia

Tabla 45. Valoración de consensos mediante herramienta JBI

Título	Consensus from the Brazilian Academy of Neurology for the diagnosis, genetic counseling, and use of disease-modifying therapies in 5q spinal muscular atrophy	Cuidados respiratorios en pacientes con atrofia muscular espinal para evitar el fallo ventilatorio agudo y la traqueostomía: revisión literaria y recomendaciones consensuadas	Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus)	European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy
Autor (Año)	Zanoteli et al., 2024	Prado et al., 2024	Pitarch Castellano et al., 2022	Kirschner, et al., 2020

1. ¿Están claramente identificados los desarrolladores de la directriz de consenso (y cualquier afiliación)?	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Los desarrolladores de la directriz de consenso tienen prestigio en el campo de la experiencia?	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿Participan las partes interesadas apropiadas en el desarrollo de la directriz y las conclusiones extraídas representan las opiniones de los usuarios a los que van dirigidos?	Poco claro ^a	Poco claro ^a	Sí	No ^a
4. ¿Se reconocen y se responde a los sesgos debidos a intereses contrapuestos?	Si	Sí	Si ^a	Sí
5. ¿Se describen los procesos de recopilación y resumen de la evidencia?	Sí	Sí	Poco claro ^b	No ^b
6. ¿Se defiende lógicamente alguna incongruencia con la literatura/evidencia existente?	Sí	Sí	Sí	Sí
7. ¿Se describen los métodos utilizados para elaborar recomendaciones?	Sí	Poco claro ^b	Sí	Sí

Valoración global	Incluir	No incluir	Incluir	No incluir
Comentarios	a. No incluyó pacientes o cuidadores	a. No incluyó pacientes o cuidadores b. Dice que fue por consenso, pero no da detalles del mismo	a. Se declaran conflictos relacionados con recibir honorarios por farmacéuticas b. No es claro como realizaron la búsqueda de información (racional) que respalda las recomendaciones emitidas.	a. No incluyó pacientes o cuidadores b. No se hace debido al bajo número de evidencia y argumentan que debido a experticia de los expertos participantes .

Fuente: elaboración propia.

Título	Integrated Approaches and Practical Recommendations in Patient Care Identified with 5q Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening	Spinal muscular atrophy update in best practices recommendations for diagnosis considerations	Spinal Muscular Atrophy update in best practices recommendations for treatment considerations	Recommendations sur les informations requises pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle
Autor (Año)	Romanelli et al., 2024	Schroth et al., 2024	Schroth et al., 2025	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Tremblay E, 2020
1. ¿Están claramente identificados los desarrolladores de la directriz de consenso (y cualquier afiliación)?	Sí	Sí	Sí	Sí

Título	Integrated Approaches and Practical Recommendations in Patient Care Identified with 5q Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening	Spinal muscular atrophy update in best practices recommendations for diagnosis considerations	Spinal Muscular Atrophy update in best practices recommendations for treatment considerations	Recommandations sur les informations requises pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle
2. ¿Los desarrolladores de la directriz de consenso tienen prestigio en el campo de la experiencia?	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿Participan las partes interesadas apropiadas en el desarrollo de la directriz y las conclusiones extraídas representan las opiniones de los usuarios a los que van dirigidos?	Sí ^a	Sí	Sí	Sí
4. ¿Se reconocen y se responde a los sesgos debidos a intereses contrapuestos?	Sí	Sí	Sí	Sí
5. ¿Se describen los procesos de recopilación y resumen de la evidencia?	Sí	Sí	Sí	Sí
6. ¿Se defiende lógicamente alguna incongruencia con la literatura/evidencia existente?	Sí	Sí	Sí	Sí

Título	Integrated Approaches and Practical Recommendations in Patient Care Identified with 5q Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening	Spinal muscular atrophy update in best practices recommendations for diagnosis considerations	Spinal Muscular Atrophy update in best practices recommendations for treatment considerations	Recommandations sur les informations requises pour le suivi de l'usage du nusinersen en contexte de vie réelle
7. ¿Se describen los métodos utilizados para elaborar recomendaciones?	Sí	Sí	Sí	Sí
Valoración global	Incluir	Incluir	Incluir	Incluir
Comentarios	a. Aunque no incluyó involucramiento de la perspectiva pacientes si analizó la situación ajustada al escenario latinoamericano y los resultados muestran el interés de atención centrada en el diagnóstico temprano (tamizaje neonatal) y manejo adecuado del paciente			c. No incluyó pacientes o cuidadores

Fuente: elaboración propia.

Título	Treatment with Nusinersen – Challenges Regarding the Indication for Children with SMA Type 1	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations ; other organ systems; and ethics	Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal
Autor (Año)	Pechmann et al., 2020	Mercuri et al. (2018)	Finkel, et al. (2018)	Demirdjian et al. (2019)
1. ¿Están claramente identificados los desarrolladores de la directriz de consenso (y cualquier afiliación)?	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Los desarrolladores de la directriz de consenso tienen prestigio en el campo de la experiencia?	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿Participan las partes interesadas apropiadas en el desarrollo de la directriz y las conclusiones extraídas representan las opiniones de los usuarios a los que van dirigidos?	No ^a	Poco claro ^a	Poco claro ^a	Poco claro ^a
4. ¿Se reconocen y se responde a los sesgos debidos a	Poco claro ^b	Sí	Sí	No ^b

Título	Treatment with Nusinersen – Challenges Regarding the Indication for Children with SMA Type 1	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations ; other organ systems; and ethics	Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal
intereses contrapuestos?				
5. ¿Se describen los procesos de recopilación y resumen de la evidencia?	No	Sí	Sí	Poco claro ^c
6. ¿Se defiende lógicamente alguna incongruencia con la literatura/evidencia existente?	Sí	Sí	Sí	Poco claro ^d
7. ¿Se describen los métodos utilizados para elaborar recomendaciones?	Sí	Sí ^b	Sí ^b	Sí
Valoración global	No incluir	Incluir	Incluir ^c	No incluir
Comentarios	<ul style="list-style-type: none"> a. No incluyen pacientes, pero en el texto menciona que se presenta la necesidad de los pacientes. b. Se declaran conflictos de interés, pero no se 	<ul style="list-style-type: none"> a. No incluyen pacientes. b. Se menciona como se realizó el proceso 	<ul style="list-style-type: none"> a. No incluyen pacientes. b. Se menciona como se realizó el proceso c. Se emplea la misma metodología que el consenso de Mercuri et al. (2028). 	<ul style="list-style-type: none"> a. No incluyen pacientes. b. No se evidencia declaración de conflictos c. No se evidencia como realizaron recolección de síntesis de evidencia

Título	Treatment with Nusinersen – Challenges Regarding the Indication for Children with SMA Type 1	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care	Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations ; other organ systems; and ethics	Consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Atrofia Muscular Espinal
	evidencia como se gestionan.		Este documento es la segunda parte.	d. No hay una sección de discusión de resultados.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 46. Lista de verificación PRISMA ScR

Estudio evaluado: Psychological burden in spinal muscular atrophy patients and their families: a systematic review			
Sección	Ítems	Ítem de la lista de chequeo PRISMA-ScR	Reportado en página N.
Título	Título	1. Identificar el informe como una revisión de alcance (<i>scoping review</i>).	NO – Pág. 1: El título se declara como “systematic review”, no “scoping review”.
Resumen	Resumen estructurado	2. Proporcionar un resumen estructurado que incluya (según corresponda): antecedentes, objetivos, criterios de elegibilidad, fuentes de evidencia, métodos de recopilación (<i>charting</i>), resultados y conclusiones relacionadas con las preguntas y objetivos de la revisión.	Parcial – Pág. 1: Incluye antecedentes/cuerpo principal/conclusión; no menciona “scoping” ni métodos de <i>charting</i> .
Introducción	Fundamentación	3. Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo ya conocido. Explicar por qué las preguntas/objetivos de la revisión se prestan a un	Parcial – Pág. 2: Motiva la necesidad de mapear psicocarga; no justifica explícitamente <i>scoping</i> vs. revisión sistemática clásica.

Estudio evaluado: Psychological burden in spinal muscular atrophy patients and their families: a systematic review

Sección	Ítems	Ítem de la lista de chequeo PRISMA-ScR	Reportado en página N.
		enfoque de <i>scoping review</i> .	
	Objetivos	4. Proporcionar una declaración explícita de las preguntas y objetivos tratados, con referencia a sus elementos clave (ej. población, participantes, conceptos, contexto) u otros elementos relevantes usados para conceptualizar la revisión.	Sí – Pág. 2: Objetivo claro: identificar experiencias/carga psicológica de pacientes y familias.
Métodos	Protocolo y registro	5. Indicar si existe un protocolo de revisión; señalar si está disponible y dónde (ej. dirección web) y, si está disponible, información de registro (ej. número).	NO cumple – No reporta protocolo ni registro (PROSPERO).
	Criterios de elegibilidad	6. Especificar características de las fuentes de evidencia usadas como criterios de inclusión (ej. años, idioma, estado de publicación) y dar una justificación.	Sí – Págs. 2-3: Poblaciones (pacientes/familias), diseños (cuantitativo/cualitativo), periodo (2011-2020), idiomas (inglés/indonesio), exclusiones (opiniones/cartas/RS).
	Fuentes de información	7. Describir todas las fuentes de información usadas en la búsqueda (ej. bases de datos con fechas de cobertura, contacto con autores), así como la fecha de la última búsqueda.	Parcial – Pág. 2: Especifica PubMed y CINAHL y periodo; no da fecha exacta de la última búsqueda ni fuentes adicionales (literatura gris).
	Estrategia de búsqueda	8. Presentar la estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluyendo límites, de modo que pueda reproducirse.	Parcial – Pág. 2: Lista términos/MeSH, pero no estrategia por base.

Estudio evaluado: Psychological burden in spinal muscular atrophy patients and their families: a systematic review

Sección	Ítems	Ítem de la lista de chequeo PRISMA-ScR	Reportado en página N.
	Selección de fuentes	9. Explicar el proceso de selección de las fuentes de evidencia (tamización y elegibilidad).	Parcial – Pág. 2: Describe tamización y diagrama de flujo; no especifica nº de revisores, resolución de discrepancias ni razones detalladas de exclusión.
	Proceso de extracción de datos	10. Describir métodos de extracción de datos de las fuentes incluidas (ej. formularios calibrados, extracción independiente o duplicada) y procesos para obtener/confirmar datos con autores.	Parcial – Pág. 2: Señala extracción (autor, país, población, objetivos, hallazgos); no informa pilotaje ni extracción por duplicado.
	Ítems de datos	11. Enumerar y definir todas las variables para las que se buscaron datos, así como supuestos y simplificaciones hechas.	Sí – Pág. 2 y Tabla 1: Enumera campos de extracción explícitamente.
	Evaluación crítica individual	12. Si se realizó, dar la justificación para la evaluación crítica de las fuentes; describir métodos y cómo se usó en la síntesis de datos.	NA – No se realizó; es opcional en <i>scoping</i> .
	Síntesis de resultados	13. Describir los métodos de manejo y resumen de los datos extraídos.	Sí – Pág. 4 y Tabla 1: Declaran “Recopilación, resumen y presentación” con síntesis narrativa.
Resultados	Selección de fuentes	14. Dar números de fuentes revisadas, evaluadas e incluidas, con razones de exclusión en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	Parcial – Pág. 3: Presenta diagrama de flujo; faltan razones específicas de exclusión.
	Características de las fuentes	15. Presentar características de cada fuente incluida, con sus citas.	Sí – Pág. 4: Tabla 1 con autor, lugar, población, objetivo y hallazgos.
	Evaluación crítica	16. Si se realizó, presentar los datos de la evaluación crítica de las fuentes.	NA – No aplica; no se realizó.
	Resultados individuales	17. Para cada fuente incluida, presentar los	Sí – Págs. 3-6: Resultados por temas

Estudio evaluado: Psychological burden in spinal muscular atrophy patients and their families: a systematic review

Sección	Ítems	Ítem de la lista de chequeo PRISMA-ScR	Reportado en página N.
		datos relevantes extraídos que se relacionen con las preguntas y objetivos.	(pacientes vs. familias) con citas.
	Síntesis de resultados	18. Resumir y/o presentar los resultados extraídos en relación con las preguntas y objetivos.	Sí – Págs. 3-6: Síntesis narrativa vinculada a los objetivos.
Discusión	Resumen evidencia de	19. Resumir los principales resultados (conceptos, temas, tipos de evidencia), vincularlos a las preguntas y considerar su relevancia.	Sí – Pág. 6: Conclusiones sobre ejes de psicocarga y relevancia clínica.
	Limitaciones	20. Discutir las limitaciones del proceso de <i>scoping review</i> .	Sí – Pág. 6: Reconocen tamaño pequeño, sesgo geográfico, heterogeneidad. No puede generalizarse a toda la AME. Ningún estudio usó escalas psicométricas para depresión/ansiedad.
	Conclusiones	21. Interpretar de forma general los resultados respecto a preguntas y objetivos, e implicaciones y próximos pasos.	Sí – Pág. 6: Interpretación general y recomendaciones para apoyo en salud mental.
Financiación	Financiación	22. Describir fuentes de financiación de las fuentes incluidas y de la revisión, y el papel de los financiadores.	Sí – Pág. 7: Declara ausencia de financiación y conflictos de interés.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 47. Lista de verificación JBI para evidencia textual: Narrativa

Título	Multidisciplinary approach and psychosocial management of spinal muscular atrophy (SMA).
Autor (Año)	Ropars et al. (2022)
1. ¿El autor o generador de la narrativa constituye una fuente creíble o adecuada?	Sí

2. ¿Se explica la relación entre el texto y su contexto (dónde, cuándo, con quién, cómo)?	Poco claro ^a
3. ¿La narrativa presenta los acontecimientos en una secuencia lógica que permite al lector u oyente comprender su desarrollo?	Sí
4. ¿Usted, como lector u oyente de la narrativa, llega a conclusiones similares a las planteadas por el narrador?	Sí
5. ¿Las conclusiones se derivan de manera coherente del relato narrativo?	Sí
6. ¿Considera usted que este relato corresponde efectivamente a una narrativa?	Sí
Evaluación Global	Incluir
Comentarios	<p>a. Sí hay descripción del contexto de lugar. Pero la explicación es general y normativa, no detalla experiencias o poblaciones específicas. No hay ejemplos con casos clínicos concretos, ni ofrece detalles de pacientes o familias. Aporta para la organización de cuidados, pero con nivel de evidencia bajo. Importante para dar referencia de modelos de atención multidisciplinaria y psicosocial en AME.</p>

Fuente: elaboración propia

Anexo 7. Disponibilidad de tecnologías en salud para AME-5q en Colombia

Tabla 48. Información de comercialización y estado financiamiento medicamentos con registro sanitario autorizado en Colombia

Principio Activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Titular	Indicación	CUM	IUM	Estado de Financiamiento
Nusinersen	SPINRAZA	INVIMA 2019M-0018946	Vigente	Solución inyectable	Caja plegadiza con un vial de vidrio tipo I transparente con 5 mL de solución inyectable, con tapón de caucho gris de bromobutilo con cubierta de polímero fluorado en la superficie de contacto con el producto y con cubierta B2	BIIB COLOMBIA S.A.S.	El medicamento Nusinersén está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 (werding-hoffman) en menores de 6 meses o tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años. no hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. en todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.	20134513-01	1N1017381000100	Si el paciente inicia tratamiento durante la vigencia del presupuesto máximo se financia con recursos de la ADRES, si no es nuevo en la vigencia se financia con recursos del presupuesto máximo
Risdiplam	EVRYSDI	INVIMA 2023M-0021033	Vigente	Polvos para reconstituir oral	Frasco 80,0000ml / caja X 1 (2 jeringas para uso oral de 12 ml 2 jeringas para uso oral de 6 ml 1 adaptador a presión para el frasco).	F. HOFFMANN - LA ROCHE LTD.	Está indicado para iniciar tratamiento a pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada con diagnóstico genético con 2 o más copias del gen SMN2 y con valoración de estado funcional motor con base en escala validada: o tipo 1 o tipo 2 y 3 en pacientes	20197087-01	1R1037471000100	Si el paciente inicia tratamiento durante la vigencia del presupuesto máximo se financia con recursos de la ADRES, si no es nuevo en la vigencia se financia con recursos del presupuesto máximo

Principio Activo	Nombre del producto	Registro sanitario	Estado del registro	Forma farmacéutica	Presentación comercial	Titular	Indicación	CUM	IUM	Estado de Financiamiento
					Caja por 1 frasco de vidrio tipo III y tapón a prueba de niños que contiene 60 mg de Risdiplam, 1 adaptador a presión para el frasco, 2 jeringas plásticas para uso oral de 6 ml, 2 jeringas para uso oral de 1ml y 2 jeringas plásticas para uso oral de		hasta los 25 años de edad no hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo. en todos los casos se debe revisar periódicamente, de manera individualizada, la necesidad de continuar con el tratamiento con base en la aplicación de escalas validadas de función motora acordes con el estado clínico del paciente.	20197087-03	-	

Onasemnogene Abeparvovec	ZOLGENSMA®	INVIMA 2024MBT- 0000130	Vigente	Suspensión inyectable	38 presentaciones comerciales ⁶	NOVARTIS PHARMA AG	Indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos menores de 2 años con atrofia muscular espinal (AME) con mutaciones bialélicas en el gen de la motoneurona de supervivencia 1 (SMN1). Limitaciones de uso - No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la administración repetida de Zolgensma®. - No se ha evaluado el uso de Zolgensma® en pacientes con AME avanzada (por ejemplo, parálisis completa de las extremidades, dependencia permanente del ventilador).	20223380- 01 al 20223380- 38	-	Si el paciente inicia tratamiento durante la vigencia del presupuesto máximo se financia con recursos de la ADRES, si no es nuevo en la vigencia se financia con recursos del presupuesto máximo	

Tabla 49. Información medicamentos comercializados bajo modalidad de vitales no disponibles⁷

Principio activo	IUM	Concentración	Nombre comercial	Forma farmacéutica	Presentación comercial
Creatina monohidrato	1C1006141000100	1,5 g/ 15 ml (equivalente a 100 mg/ml)	CYTOTINE	Suspensión oral	Frasco x 480 mL
Ubiquinol liposomal - Coenzima Q-10 - Ubidecarenona	1U1003271000100	8 mg/mL	CYTO Q	Solución oral	Caja x 30 sobres

Tabla 50. Información CUPS procedimientos/otras tecnologías

Código CUPS	Procedimiento/tecnologías	Estado de financiamiento ⁸
903803	Albumina en suero u otros fluidos	Financiado con recursos de la UPC
930803	Análisis y cuantificación de unidades motoras	Financiado con recursos de la UPC
906305	Arbovirus antígeno semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC

⁷ Se hace la aclaración que la fuente consultada es el listado histórico de importaciones realizadas bajo la modalidad de medicamentos vitales no disponibles, para casos particulares en los que se ha autorizado su ingreso al país, conforme a solicitudes presentadas y aprobadas por el INVIMA, según lo establecido en el decreto 481 de 2004. Esto para diferenciar del listado periódico oficial emitido por el INVIMA de aquellos medicamentos previamente evaluados y aprobados por la sala especializada de la dirección de medicamentos y productos biológicos de esta entidad, que no fue objeto de consulta en este apartado. Fecha de corte de la base: 15/07/2025.

⁸ Verificación realizada en resolución 2718 de 2024 y sus respectivos anexos.

Código CUPS	Procedimiento/tecnologías	Estado de financiamiento ⁸
903809	Bilirrubinas total y directa	Financiado con recursos de la UPC
903873	Calcio en orina parcial	Financiado con recursos de la UPC
903896	Cistatina C	Financiado con recursos del presupuesto máximo
906205	Citomegalovirus anticuerpos Ig G semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906206	Citomegalovirus anticuerpos Ig M semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
890343	Consulta de control o de seguimiento por especialista en dolor y cuidados paliativos	Financiado con recursos de la UPC
890348	Consulta de control o de seguimiento por especialista en genética medica	Financiado con recursos de la UPC
890243	Consulta de primera vez por especialista en dolor y cuidados paliativos	Financiado con recursos de la UPC
890248	Consulta de primera vez por especialista en genética medica	Financiado con recursos de la UPC
903821	Creatina quinasa total [CK-CPK]	Financiado con recursos de la UPC
903895	Creatinina en suero u otros fluidos	Financiado con recursos de la UPC
903828	Deshidrogenasa láctica	Financiado con recursos de la UPC
881202	Ecocardiograma transtorácico	Financiado con recursos de la UPC
895101	Electrocardiograma de ritmo o de superficie	Financiado con recursos de la UPC
930802	Electromiografía cuantitativa	Financiado con recursos de la UPC
930860	Electromiografía en cada extremidad (uno o más músculos)	Financiado con recursos de la UPC

Código CUPS	Procedimiento/tecnologías	Estado de financiamiento ⁸
906212	Epstein-Barr anticuerpos Ig G (capsula EB-VCA-G) semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906213	Epstein-Barr anticuerpos Ig G (nucleares EBNA-G) semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906215	Epstein-Barr anticuerpos Ig M (capsula EB-VCA-M) semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906216	Epstein-Barr anticuerpos Ig M (nucleares EBNA-M) semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
893703	Espirometría	Financiado con recursos de la UPC
891704	Estudio fisiológico completo del sueño [polisomnografía]	Financiado con recursos de la UPC
908423	Estudio molecular de delecciones y duplicaciones (específicas)	Financiado con recursos de la UPC
908420	Estudios moleculares de genes (específicos)	Financiado con recursos de la UPC
930401	Evaluación de la función osteomuscular	Financiado con recursos de la UPC
930201	Evaluación ortésica	Financiado con recursos de la UPC
902206	Extendido de sangre periférica estudio de morfología	Financiado con recursos de la UPC
874910	Faringografía o esofagograma (estudio de la deglución)	Financiado con recursos de la UPC
903016	Ferritina	Financiado con recursos de la UPC
902024	Fibrinógeno	Financiado con recursos de la UPC
873501	Fluoroscopia como guía para procedimientos	Financiado con recursos de la UPC
903833	Fosfatasa alcalina	Financiado con recursos de la UPC

Código CUPS	Procedimiento/tecnologías	Estado de financiamiento ⁸
903875	Fosforo en orina parcial	Financiado con recursos de la UPC
903838	Gamma glutamil transferasa	Financiado con recursos de la UPC
903841	Glucosa en suero u otro fluido diferente a orina	Financiado con recursos de la UPC
903021	Haptoglobina automatizada	Financiado con recursos de la UPC
903020	Haptoglobina semiautomatizada	Financiado con recursos de la UPC
902210	Hemograma IV (hemoglobina hematocrito recuento de eritrocitos índices eritrocitarios leucograma recuento de plaquetas índices plaquetarios y morfología electrónica e histograma) automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906221	Hepatitis B anticuerpos central totales [anti-core HBc] semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906222	Hepatitis B anticuerpos E [anti-HBe] semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906223	Hepatitis B anticuerpos S [anti-HBs] semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906317	Hepatitis B antígeno de superficie [Ag HBs]	Financiado con recursos de la UPC
906225	Hepatitis C anticuerpo semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906818	Hepatitis C prueba confirmatoria semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906498	Identificación de otros anticuerpos (específico) semiautomatizado o automatizado	Financiado con recursos de la UPC
890443	Interconsulta por especialista en dolor y cuidados paliativos	Financiado con recursos de la UPC
890448	Interconsulta por especialista en genética médica	Financiado con recursos de la UPC

Código CUPS	Procedimiento/tecnologías	Estado de financiamiento ⁸
890411	Interconsulta por fisioterapia	Financiado con recursos de la UPC
890410	Interconsulta por fonoaudiología	Financiado con recursos de la UPC
890413	Interconsulta por terapia ocupacional	Financiado con recursos de la UPC
890412	Interconsulta por terapia respiratoria	Financiado con recursos de la UPC
903605	Ionograma [cloro sodio potasio y bicarbonato o calcio]	Financiado con recursos de la UPC
903062	Medición de gases en sangre venosa	Financiado con recursos de la UPC
893810	Medición de la fuerza muscular respiratoria (PIM-PEM ajustado con volúmenes pulmonares)	Financiado con recursos de la UPC
893818	Medición no invasiva de co2 o capnografía	Financiado con recursos de la UPC
903026	Microalbuminuria automatizada en orina parcial	Financiado con recursos de la UPC
903028	Microalbuminuria semiautomatizada	Financiado con recursos de la UPC
895001	Monitoreo electrocardiográfico continuo (holter)	Financiado con recursos de la UPC
903856	Nitrógeno ureico	Financiado con recursos de la UPC
893825	Oscilometría de impulso	Financiado con recursos de la UPC
886012	Osteodensitometria por absorción dual	Financiado con recursos de la UPC
886013	Osteodensitometria y composición corporal (tejidos blandos)	Financiado con recursos de la UPC
939601	Otra terapia con oxígeno (efecto citorreductivo oxigenadores terapia catalítica por oxigenoterapia con oxígeno)	Financiado con recursos de la UPC

Código CUPS	Procedimiento/tecnologías	Estado de financiamiento ⁸
906913	Proteína C reactiva alta precisión automatizado	Financiado con recursos de la UPC
906914	Proteína C reactiva manual o semiautomatizado	Financiado con recursos de la UPC
903862	Proteínas en orina de 24 horas	Financiado con recursos de la UPC
903863	Proteínas totales en suero y otros fluidos	Financiado con recursos de la UPC
894402	Prueba de caminata de 6 minutos	Financiado con recursos de la UPC
033101	Punción lumbar (diagnóstica o terapéutica)	Financiado con recursos de la UPC
873412	Radiografía de cadera comparativa	Financiado con recursos de la UPC
871121	Radiografía de tórax (P.A. o A.P. y lateral, decúbito lateral, oblicuas o lateral)	Financiado con recursos de la UPC
902220	Recuento de plaquetas automatizado	Financiado con recursos de la UPC
939001	Respiración de presión positiva continua [RPPC]	Financiado con recursos de la UPC
906340	SARS coV 2 [COVID-19] antígeno	Financiado con recursos de la UPC
906270	SARS coV2 [COVID-19] anticuerpos Ig G	Financiado con recursos de la UPC
906271	SARS coV2 [COVID-19] anticuerpos Ig M	Financiado con recursos de la UPC
902045	Tiempo de protrombina [TP]	Financiado con recursos de la UPC
902049	Tiempo de tromboplastina parcial [TTP]	Financiado con recursos de la UPC
903867	Transaminasa glutámico oxalacetica [aspartato aminotransferasa]	Financiado con recursos de la UPC

Código CUPS	Procedimiento/tecnologías	Estado de financiamiento ⁸
903866	Transaminasa glutamico-piruvica [alanino aminotransferasa]	Financiado con recursos de la UPC
311301	Traqueostomía vía abierta	Financiado con recursos de la UPC
311302	Traqueostomía vía percutánea	Financiado con recursos de la UPC
903437	Troponina I cuantitativa	Financiado con recursos de la UPC
903439	Troponina T cuantitativa	Financiado con recursos de la UPC
903869	Urea en sangre u otros fluidos	Financiado con recursos de la UPC
907106	Uroanálisis	Financiado con recursos de la UPC
993104	Vacunación contra haemophilus influenza tipo B	Financiado con recursos de la UPC
993106	Vacunación contra neumococo	Financiado con recursos de la UPC
993523	Vacunación contra otro virus (específico)	Financiado con recursos del presupuesto máximo
906249	Virus de inmunodeficiencia humana 1 y 2 anticuerpos	Financiado con recursos de la UPC
906250	Virus de inmunodeficiencia humana prueba confirmatoria	Financiado con recursos de la UPC
903707	Vitamina D 125 dihidroxí [D2-D3] [calciferol]	Financiado con recursos de la UPC
903706	Vitamina D 25 hidroxí total [D2-D3] [calciferol]	Financiado con recursos de la UPC
890345	Consulta de control o de seguimiento por especialista en endocrinología pediátrica	Financiado con recursos de la UPC
890364	Consulta de control o de seguimiento por especialista en medicina física y rehabilitación	Financiado con recursos de la UPC

Código CUPS	Procedimiento/tecnologías	Estado de financiamiento ⁸
890372	Consulta de control o de seguimiento por especialista en neumología pediátrica	Financiado con recursos de la UPC
890375	Consulta de control o de seguimiento por especialista en neurología pediátrica	Financiado con recursos de la UPC
890381	Consulta de control o de seguimiento por especialista en ortopedia y traumatología pediátrica	Financiado con recursos de la UPC
890385	Consulta de control o de seguimiento por especialista en psiquiatría pediátrica	Financiado con recursos de la UPC
890306	Consulta de control o de seguimiento por nutrición y dietética	Financiado con recursos de la UPC
890397	Consulta de control o de seguimiento por otras especialidades de psicología	Financiado con recursos de la UPC
890308	Consulta de control o de seguimiento por psicología	Financiado con recursos de la UPC
890313	Consulta de control o de seguimiento por terapia ocupacional	Financiado con recursos de la UPC
890309	Consulta de control o de seguimiento por trabajo social	Financiado con recursos de la UPC
890244	Consulta de primera vez por especialista en endocrinología	Financiado con recursos de la UPC
890264	Consulta de primera vez por especialista en medicina física y rehabilitación	Financiado con recursos de la UPC
890272	Consulta de primera vez por especialista en neumología pediátrica	Financiado con recursos de la UPC
890275	Consulta de primera vez por especialista en neurología pediátrica	Financiado con recursos de la UPC
890281	Consulta de primera vez por especialista en ortopedia y traumatología pediátrica	Financiado con recursos de la UPC
890285	Consulta de primera vez por especialista en psiquiatría pediátrica	Financiado con recursos de la UPC
890206	Consulta de primera vez por nutrición y dietética	Financiado con recursos de la UPC

Código CUPS	Procedimiento/tecnologías	Estado de financiamiento ⁸
890297	Consulta de primera vez por otras especialidades de psicología	Financiado con recursos de la UPC
890208	Consulta de primera vez por psicología	Financiado con recursos de la UPC
890213	Consulta de primera vez por terapia ocupacional	Financiado con recursos de la UPC
890209	Consulta de primera vez por trabajo social	Financiado con recursos de la UPC
890411	Interconsulta por fisioterapia	Financiado con recursos de la UPC
890410	Interconsulta por fonoaudiología	Financiado con recursos de la UPC
890412	Interconsulta por terapia respiratoria	Financiado con recursos de la UPC
108A01	Internación en Unidad de Cuidado Intensivo neonatal	Financiado con recursos de la UPC
109A01	Internación en Unidad de Cuidado Intensivo pediátrico	Financiado con recursos de la UPC

Tabla 51. Disponibilidad medicamentos para el tratamiento coadyuvante de AME

ATC	Grupo farmacológico	Principio activo	Forma farmacéutica	Fuente de financiamiento
H02AB06	Corticosteroides para uso sistémico	Prednisolona 1mg/ml	Solución oral	Financiado con recursos de la UPC
		Prednisolona 3mg/ml		
		Prednisolona 5mg	Tableta	
H02AB04		Metilprednisolona 4 mg	Tableta recubierta	

ATC	Grupo farmacológico	Principio activo	Forma farmacéutica	Fuente de financiamiento Error! Bookmark not defined.
	Corticosteroides para uso sistémico	Metilprednisolona 500 mg	Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable	
M01AE01	Productos antiinflamatorios y antirreumático	Ibuprofeno 400 mg, 600 mg, 800 mg	Tableta recubierta	Financiado con recursos de la UPC
		Ibuprofeno 200 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg	Tableta cubierta con película	
		Ibuprofeno 400 mg	Capsula blanda	
			Capsula dura	
			Tableta con cubierta entérica con película	
N01AH01	Anestésicos	Fentanilo 0,5 mg/10ml	Solución inyectable	Financiado con recursos de la UPC
N02AA01	Anotación	Morfina clorhidrato al 3%	Solución oral	
		Morfina clorhidrato 10 mg/ml	Solución inyectable	
N02AA03	Analgesico	Hidromorfona clorhidrato 2 mg/ml	Solución inyectable	
N02AB03	Analgesico	Citrato de fentanilo 50 mcg/ml	Solución inyectable	
		Citrato de fentanilo 0.05mg/ml	Inyectables	
N02BE01	Analgesico	Paracetamol (acetaminofén) 10 mg/ml	Solución inyectable	Financiado con recursos de la UPC
N03AE01	Antiepilepticos	Clonazepam 2.5 mg/ml	Solución oral	

ATC	Grupo farmacológico	Principio activo	Forma farmacéutica	Fuente de financiamiento
		Clonazepam 0.5 mg, 2 mg	Tableta Tableta recubierta	Error! Bookmark not defined.
N05BA06	Psicolépticos	Lorazepam 1mg, 2 mg	Tableta	
N05CD08	Psicolépticos	Midazolam 5mg/ml, 50 mg/10ml, 15 mg/3ml	Solución inyectable	
J06BD01	Sueros inmunes e inmunoglobulinas	Palivizumab	Solución inyectable	Financiado con recursos de la UPC
J07AL02	Vacunas	Oligosacáridos capsulares de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de 15 serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F, conjugados con la proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Suspensión inyectable	Financiado con recursos de la UPC para uso según las "Guías de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de pacientes con VIH/SIDA". Fuera de programas especiales financiado con recursos del presupuesto máximo
J07AL02	Vacunas	Oligosacáridos capsulares de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de 10 serotipos: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14 y 23F, conjugados con la proteína D de <i>Haemophilus influenzae</i> ; serotipo 18C conjugado con toxoide tetánico; y serotipo 19F conjugado con toxoide diftérico	Suspensión inyectable	Financiado con recursos de la UPC para uso según las "Guías de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de pacientes con VIH/SIDA". Fuera de programas especiales financiado con recursos del presupuesto máximo
J07AL02	Vacunas	Oligosacárido capsular de <i>Streptococcus pneumoniae</i> de 13 serotipos: 1, 3, 4, 5, 6A,	Suspensión inyectable	Financiado con recursos de salud pública según lineamientos del PAI en

ATC	Grupo farmacológico	Principio activo	Forma farmacéutica	Fuente de financiamiento
		6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F, conjugado con la proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>		población de 2 meses a 5 años. Financiado con recursos de la UPC para uso según las "Guías de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de pacientes con VIH/SIDA". Fuera de programas especiales financiado con recursos del presupuesto máximo
J07AL01	Vacunas	Antígeno de polisacáridos purificados capsulares de <i>streptococcus pneumoniae</i> serotipo 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F	Solución inyectable	Financiado con recursos de la UPC para uso según las "Guías de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de pacientes con VIH/SIDA". Fuera de programas especiales financiado con recursos del presupuesto máximo
J07BB02	Vacunas	Vacuna contra la influenza	Suspensión inyectable	Financiado con recursos de salud pública según lineamientos del PAI en población menor de 5 años, adultos mayores de 60 años y población gestante. Fuera de programas especiales de salud pública financiado con recursos del presupuesto máximo

Tabla 52. Descripción de dispositivos médicos usados en el manejo integral de AME

Tipo de producto	Indicaciones/función	Contraindicaciones /comentarios	Tiempo de uso	Información sobre comercialización
Sonda nasogástrica	Se utiliza para introducir alimentos, nutrientes, medicamentos u otros materiales en el estómago, drenar contenidos no deseados o descomprimirlo. El tubo se inserta en el estómago del paciente a través de la nariz o la boca del paciente	El dispositivo médico es de un solo uso, por lo que, una vez utilizado se debe desechar. Además, no se debe utilizar si el empaque se encuentra abierto, roto o vencido	Es de uso temporal, solo en casos de alteración de la deglución o un evento respiratorio agudo que implique la deglución segura	Se evidencian 9 registros sanitarios vigentes en base de datos Invima (corte junio 2025)
Sillas para baño y ducha	La silla de ducha / inodoro es un dispositivo médico indicado para su uso por personas con movilidad limitada que no pueden pararse, caminar y/o sentarse independientemente. El dispositivo está diseñado específicamente para personas que requieren soporte adicional y estabilidad durante el lavado, aseo y otras actividades higiénicas	No existen contraindicaciones médicas conocidas si el producto se utiliza según lo previsto. Sin embargo, no usar la silla si el peso del paciente supera la capacidad máxima especificada por el fabricante, no colocar la silla sobre una superficie completamente plana o usarla sin las puntas de goma antideslizantes puestas y en buen estado, usar la silla con los tornillos y pasadores correctamente ajustados y asegurados, no usar este dispositivo si tiene grietas, corrosión o algún desgaste, no usarla demasiado inclinada hacia adelante; ya que se puede desestabilizarla y provocar la caída del paciente.	De uso permanente según evolución de la enfermedad y necesidades posturales de apoyo	Se evidencian 13 registros sanitarios vigentes en base de datos Invima (corte junio 2025)

Tipo de producto	Indicaciones/función	Contraindicaciones /comentarios	Tiempo de uso	Información sobre comercialización
Scooter - silla de ruedas eléctrica - silla de ruedas manual	Dispositivos diseñados como ayuda técnica en la movilización de pacientes con dificultades motrices físicas ocasionadas por lesiones, enfermedades u otras incapacidades	<p>La silla debe ser recetada y configurada por un equipo que incluya un Terapeuta Ocupacional y un Fisioterapeuta, quienes evalúan la fuerza residual, las contracturas, la función respiratoria y la postura.</p> <p>Como recomendación para un uso seguro, tener en cuenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No se debe exceder la capacidad máxima de peso de la silla - No dejar la silla a la intemperie - No se debe inflar de más las llantas - Se debe revisar periódicamente los aros para las manos, para asegurarse de que estén fijos a las ruedas traseras - Revisar la tapicería buscando colgajos o rupturas 	De uso permanente, según su nivel de debilidad muscular y la necesidad de desplazamiento	Se evidencian 147 registros sanitarios vigentes en base de datos Invima (corte junio 2025). La mayoría de los registros sanitarios incluyen accesorios básicos.

Tipo de producto	Indicaciones/función	Contraindicaciones /comentarios	Tiempo de uso	Información sobre comercialización
Rollator / walker - canes - crutches - caminador - andador, bastones	<p>Los caminadores o andadores son aparatos ortopédicos, productos de apoyo, utilizados en diferentes etapas de la vida o bien cuando aún no se es capaz de desplazarse con seguridad o cuando debido a la vejez o a alguna discapacidad, permanente o transitoria, la movilidad se ve reducida.</p> <p>Los bastones ayudan a mantener el peso del cuerpo fuera de ciertas partes y ayudan a crear equilibrio mientras que la persona está caminando.</p>	<p>Las contraindicaciones o situaciones donde no se recomienda el uso de bastones se centran en la falta de capacidad física, cognitiva o de coordinación del paciente para utilizarlos de forma segura.</p> <p>No obstante, algunas de las limitaciones para su uso son: pacientes que requiere retirar más del 25% de su peso de la extremidad inferior, en casos de debilidad bilateral o equilibrio troncal muy comprometido (aunque los andadores tienen mayor estabilidad) y no usar en terrenos o superficies irregulares o escaleras</p>	<p>De uso permanente, determinado por el nivel de debilidad progresiva de la enfermedad y la capacidad funcional del paciente</p>	<p>Se evidencian 38 registros sanitarios vigentes en base de datos Invima (corte junio 2025)</p>

Tipo de producto	Indicaciones/función	Contraindicaciones /comentarios	Tiempo de uso	Información sobre comercialización
Ortesis de tronco	<p>las ortesis de tronco son dispositivos médicos diseñados para inmovilizar, proporcionar soporte, estabilidad, protección y rehabilitación en la región cervical, dorsal, lumbar y sacra (pelvis). Ayudan a la reducción del dolor, recuperación postquirúrgica, tratamiento de lesiones y la prevención de diversas patologías tales como: hernias abdominales, discales e inguinales, lesiones lumbares y dorsolumbares, lumbalgias severas, lumbago, lumbociática, procesos degenerativos, debilidad muscular, entre otros múltiples trastornos asociados a estas regiones anatómicas</p>	<p>Está contraindicado en curvaturas de la columna vertebral que superan ciertos grados, generalmente más de 40-50 grados (Ángulo de Cobb), en pacientes en crecimiento.</p> <p>Si el paciente ha terminado su crecimiento (madurez esquelética, generalmente indicada por el Signo de Risser 4 o 5), el corsé ya no puede modificar la forma de las vértebras, y su uso es ineficaz.</p> <p>Curvaturas de la columna menores a 20 grados en pacientes en crecimiento. Estas suelen controlarse con observación y ejercicios, sin requerir una ortesis.</p>	<p>Depende de lo indicado por el profesional de salud tratante</p>	<p>Se evidencian 16 registros sanitarios vigentes en base de datos Invima (corte junio 2025). Se evidencia adicionalmente registros sanitarios de componentes de ortesis, pero no son específicos de que tipo por lo tanto no se incluyen en los registros identificados</p>

Tipo de producto	Indicaciones/función	Contraindicaciones /comentarios	Tiempo de uso	Información sobre comercialización
Ortesis de miembros superiores e inferiores	<p>Son dispositivos de línea blanda ortopédica u ortesis que logran una estabilidad, inmovilización mas o menos total con lo que se logra una relajación de la musculatura y una disminución del dolor en pacientes con lesiones. Se indican cuando el paciente le afecten las siguientes condiciones: dolor, claudicación, alteraciones de la funcionalidad de la marcha, inestabilidad articular, riesgo de caídas e inmovilidad; adicional también se usan para la prevención, soporte, inmovilización, alivio y rehabilitación de lesiones en accidentes con traumas, como ortesis protectora en el proceso post operatorio de determinadas intervenciones quirúrgicas.</p>	<p>Las ortesis estáticas o posicionales no permiten movimiento, pero mantienen una determinada postura. Se utilizan como un soporte rígido en fracturas, condiciones inflamatorias de tendones y partes blandas e injurias nerviosas.</p> <p>Mientras que las ortesis dinámicas o funcionales permiten o facilitan el movimiento y se usan principalmente para asistir al movimiento de músculos debilitados.</p> <p>Como precauciones, tener en cuenta que antes de colocar la ortesis la piel debe estar limpia y completamente seca, se debe revisar diariamente la piel que está en contacto con la ortesis en búsqueda de signos de enrojecimiento, irritación o lesiones y signos de mala circulación (ya que no deben estar demasiado ajustadas), en cualquier caso de alerta informar al personal de salud.</p>	<p>El tiempo de uso se establece de forma individualizada y se ajusta a lo largo del tiempo</p>	<p>Se evidencian 56 registros sanitarios vigentes en base de datos Invima (corte junio 2025). Se evidencia adicionalmente registros sanitarios de componentes de ortesis, pero no son específicos de que tipo por lo tanto no se incluyen en los registros identificados</p>
Ortesis semirrígidas para columna y cuello	<p>Inmovilización de la columna cervical y la extracción; dolor lumbar leve, crónico o agudo; esguinces/torceduras de la parte baja de la espalda; desplazamiento</p>	<p>No se recomienda su uso bajo las siguientes indicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No utilizar sobre heridas abiertas, ni sobre segmentos inflamados. - No se debe utilizar sin la 	<p>El tiempo de uso se establece de forma individualizada y se ajusta a lo largo del tiempo</p>	<p>Se evidencian 26 registros sanitarios vigentes en base de datos Invima (corte junio 2025). Se evidencia adicionalmente registros</p>

Tipo de producto	Indicaciones/función	Contraindicaciones /comentarios	Tiempo de uso	Información sobre comercialización
	<p>del disco lumbar; osteoporosis; hernia de disco y degeneración; procedimiento de idet; espondilolistesis; estenosis espinal; fracturas por compresión; cifosis; escoliosis; estenosis vertebral; estabilización superior de la articulación sacroilíaca (SI); apoyo a la columna vertebral y apoyo postoperatorio; terapia: cervicartrosis, tortícolis.</p> <p>preventivo: para utilizarlo durante trayectos largos (coche, tren, avión, etc.); soporte para lesiones de la zona lumbar; asistencia en trabajos de fuerza, actividades de ocio; soporte para debilidad abdominal temporal, postparto, postoperatorio después de cirugía abdominal (estoma, laparotomía, prevención de eventración); postraumático; después de una lesión; lumbalgia y dolor pélvico relacionado con el embarazo, postparto; promueve la adecuada alineación de la columna y ayuda a prevenir y proteger las lesiones, incluyendo las torceduras y esguinces; protección para mejorar la postura y reducir la tensión lumbar</p>	<p>indicación y supervisión de un profesional idóneo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar movimientos de flexo-extensión, como también los de rotación y lateralización del tronco. - En caso de molestia se debe informar inmediatamente. - Si presenta restricción pulmonar contactarse con médico el tratante. 		<p>sanitarios de componentes de ortesis, pero no son específicos de que tipo por lo tanto no se incluyen en los registros identificados</p>

Anexo 8. Resultados de la votación de los lineamientos

A continuación, se describe brevemente cada uno de los paneles desarrollados en los que se presentó, discutió, ajustó, votó y aprobó los lineamientos formulados para cada una de las preguntas.

El 25 de agosto de 2025 la sesión inició a las 6:30 am en la cual se hizo una ronda de presentación de los asistentes, se procedió a socializar la metodología realizada para llevar a cabo el documento técnico de lineamiento y se llevó a discusión los lineamientos de la pregunta 1 relacionada con tamizaje, dado que se generó una amplia discusión por temas de alcance del tamizaje y se requirió realizar ajustes para contextualizar la evidencia al escenario colombiano, no se pudo llevar a cabo la votación y se acordó enviar a los asistentes el documento con algunas modificaciones sugeridos, con el objeto de realizar una discusión, revisión y ajuste más eficiente en la próxima sesión y posteriormente proceder a la votación.

La segunda sesión virtual se desarrolló el día 27 de agosto de 2025, siendo las 6:00 pm se inició la sesión, se verificó el quorum y se abrió la discusión y revisión de los lineamientos ajustados de la pregunta 1 sobre tamizaje, a medida que se presentaron los ajustes se fueron realizando nuevos ajustes sugeridos por los asistentes y se resolvieron dudas. Sin embargo, después de haber escuchado argumentos y contraargumentos de los asistentes, no fue posible llegar a un acuerdo y no hubo aprobación de los lineamientos discutidos en la sesión. Se informó a los asistentes que se realizarían nuevos ajustes basados en las discusiones y se enviaría nuevamente el documento para revisión previa a la tercera sesión.

La tercera sesión virtual se desarrolló el día 29 de agosto de 2025; siendo las 6:30 am se inició la sesión, se verificó el quorum y se abrió la discusión y revisión de los lineamientos ajustados para la pregunta 1 de tamizaje. Se preguntó a los asistentes sobre cambios requeridos de la primera sección y se realizaron nuevos ajustes de forma y estilo, para facilitar la lectura de algunos aspectos relacionados con signos y síntomas, quedando validada de manera verbal la primera parte. Al realizar la revisión de la propuesta relacionada con tamizaje ampliado se escucharon argumentos y contraargumentos de los especialistas clínicos asistentes y referentes del Minsalud. Se acordó realizar los ajustes de acuerdo a lo discutido y compartir la información con los expertos para su

lectura, así como el formulario de votación para realizar el proceso de manera asincrónica.

La cuarta sesión virtual se desarrolló el día 8 de septiembre de 2025; siendo las 6:00 pm se inició la sesión, se realizó verificación del quorum y se abrió la sesión donde inicialmente se compartieron los resultados obtenidos de la votación asincrónica para pregunta 1, mostrando que ellos quedan aprobados de acuerdo a las reglas de votación descritas en la metodología. Posteriormente se dio inicio a la lectura de los lineamientos para la pregunta número 6 (equipo interdisciplinario), se abrió la discusión, se realizaron ajustes pertinentes de acuerdo con los argumentos presentados y se procedió a enviar por chat de la reunión el link de acceso al formulario de votación en línea. Agotado el proceso de votación se presentaron los resultados de la misma evidenciando que quedaron aprobados. Paso seguido se dio lectura a los lineamientos de la pregunta número 7 (educación y apoyo a pacientes). Se procedió la lectura de los lineamientos formulados, se dio paso a la discusión, revisión y ajustes sugeridos por parte los asistentes y agotado el espacio de discusión se procedió a realizar envió el link de acceso al formulario de votación, posteriormente se presentaron los resultados con los cuales fueron aprobados los lineamientos.

La quinta sesión virtual se desarrolló el día 15 de septiembre de 2025; siendo las 6:00 pm se inició la sesión, se verificó el quorum, se procedió a dar lectura de los lineamientos formulados para pregunta 2 y posteriormente se abrió la discusión, revisión y ajustes pertinentes de acuerdo con los argumentos presentados por los asistentes. Terminado este proceso, se procedió a enviar a los asistentes el link de acceso al formulario de votación en línea. Finalmente se presentan los resultados de la votación con los cuales quedaron aprobados los lineamientos. En este espacio y siguiendo la misma metodología se presentaron, discutieron y ajustaron los lineamientos de pregunta número 4. Se acordó con los asistentes al panel enviar el link de acceso al formulario de votación para realizar esta de manera asincrónica, informando que en la siguiente sesión se mostrarían los resultados de dicho proceso.

La sexta sesión virtual se desarrolló el día 17 de septiembre de 2025; siendo las 6:00 pm se inició la sesión, se verificó el quorum y se procedió a dar lectura de los lineamientos formulados para pregunta 5. Posteriormente se abrió el espacio de discusión y se realizaron ajustes pertinentes de acuerdo con los argumentos presentados por los asistentes. Luego se procedió a enviar el link de acceso al

formulario de votación para que se llevará a cabo el proceso en línea. Terminada la votación se presenta los resultados a los asistentes con los cuales los lineamientos queda aprobado. Se informa a los asistentes que aún están abiertas las votaciones para pregunta 4 y se invita a que los que aun no han votado completen el proceso.

La séptima sesión virtual se desarrolló el día 22 de septiembre de 2025; siendo las 6:00 pm se inició la sesión, se verificó el quorum y se abrió la sesión donde se presentaron los resultados de la votación asincrónica de la pregunta 4 con la cual los lineamientos quedaron aprobados. Posteriormente se procedió a dar lectura de los lineamientos formulados para pregunta 3 correspondientes a tratamiento no farmacológico. La discusión y ajustes se realizaron para cada uno de los medicamentos (nusinersen, risdiplam y terapia génica) de acuerdo con los argumentos presentados pore los asistentes y a la luz de la evidencia e indicaciones del ente regulador INVIMA. Se acordó realizar los ajustes y compartir el documento para revisión antes de la votación, de igual manera se envió el link de acceso al formulario de la votación, para llevarla a cabo de manera asincrónica.

La octava sesión virtual se desarrollará el día 23 de septiembre de 2025; siendo las 6:00 pm se inició la sesión, se verificó el quorum y se abrió la discusión y revisión de los lineamientos de la pregunta 3 relacionados con tratamiento no farmacológico. Finalizado el proceso de ajustes se informó a los asistentes que los lineamientos ajustados se enviarían nuevamente para su lectura antes de proceder a la votación. De manera paralela se envió el link de acceso al formulario para realizar este proceso de manera asincrónica.

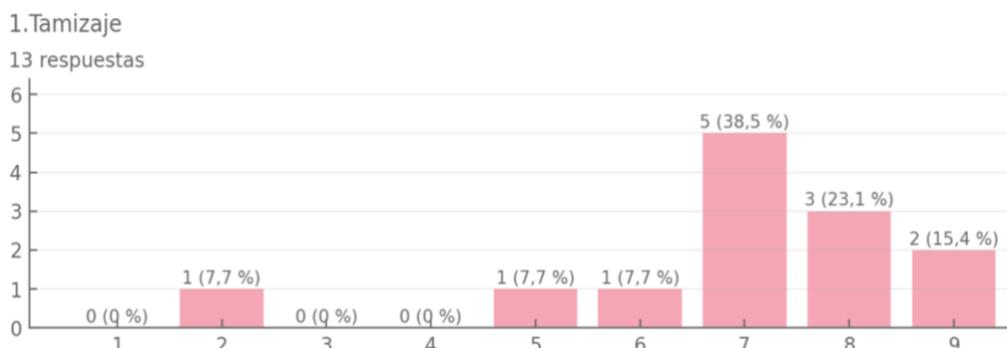
En este anexo, también se describen los resultados del proceso de votación llevado a cabo para la aprobación de los lineamientos que dan respuesta a las siete preguntas de investigación orientadoras. Después de presentar los lineamientos propuestos basados en la evidencia consultada, sostener deliberaciones sobre la pertinencia de la propuesta y realizar algún tipo de modificación pertinente. Una vez se agotaron los comentarios se procedió a realizar la votación mediante escala de Likert de 9 puntos para aprobación de los lineamientos finales.

Pregunta 1: Tamizaje

¿Cuáles son las recomendaciones técnicas y operativas para la detección temprana (tamizaje neonatal) de AME, que permiten garantizar una identificación precoz y oportuna?

Resultado: Para esta pregunta se obtuvo una votación asincrónica de 13 expertos, a quienes se les compartió la síntesis de evidencia y los lineamientos de la pregunta objeto de evaluación. La mediana de sus valoraciones mostró un valor igual a 7. Tres votantes calificaron las generalidades de los criterios entre 2 y 6; los demás (diez) lo hicieron con valores entre 7 y 9, ver **Figura 12.**

Figura 12. Resultados votación lineamientos pregunta 1



Pregunta 2: Diagnóstico y clasificación

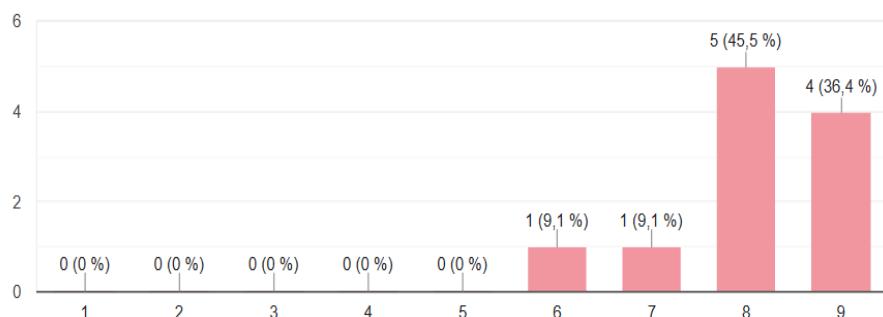
¿Cuáles son los criterios clínicos y paraclínicos que deben ser considerados para la sospecha diagnóstica, conformación y clasificación clínica, fenotípica y funcional de la AME con el fin de realizar un diagnóstico oportuno?

Resultado: Para esta pregunta se obtuvo el voto de 11 expertos. La mediana de las valoraciones arrojó un valor igual a 8. Solo un votante calificó lo socializado con un puntaje inferior a 7 (dicho valor marcado fue de 6), ver **Figura 13.**

Figura 13. Resultados votación lineamientos pregunta 2

2. Diagnóstico y clasificación.

11 respuestas



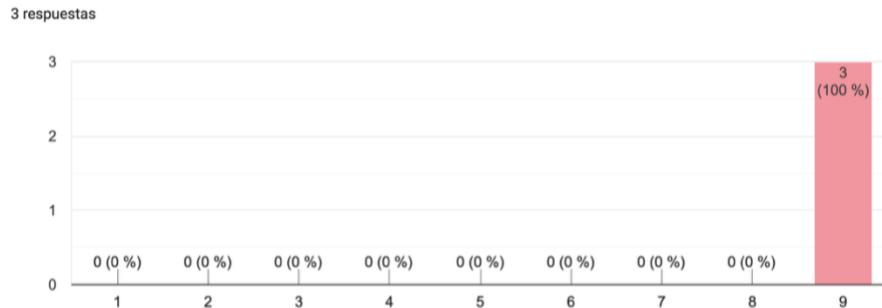
Pregunta 3: Tratamiento integral

¿Cuáles alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas deben considerarse en la AME y en cada subtipo de AME, incluyendo criterios de inicio, priorización, continuación, suspensión, modificación o cambio para guiar la elección más adecuada según perfil del paciente?

Para esta pregunta se realizaron dos votaciones de manera asincrónica, una para tratamiento farmacológico y la otra para tratamiento no farmacológico.

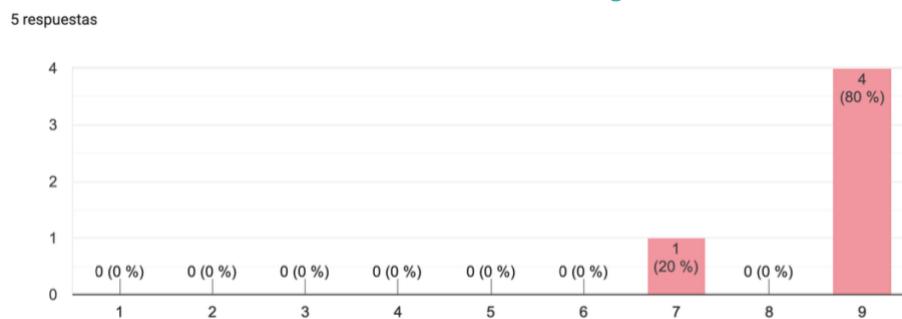
Resultado tratamiento farmacológico: Para esta pregunta se obtuvo una votación asincrónica de 2 expertos, a quienes previamente se les compartió la síntesis de evidencia y los lineamientos de la pregunta objeto de evaluación. La mediana de sus valoraciones mostró un valor igual a 9. Debido a que el voto de un experto quedó registrado doble vez, uno de sus votos fue anulado. Ver **Figura 14.**

Figura 14. Resultados votación lineamientos pregunta 3 - tratamiento farmacológico



Resultado tratamiento no farmacológico: Para esta pregunta se obtuvo una votación asincrónica de 5 expertos, a quienes previamente se les compartió la síntesis de evidencia y los lineamientos de la pregunta objeto de evaluación. La mediana de sus valoraciones mostró un valor igual a 9, ver **Figura 15**.

Figura 15. Resultados votación lineamientos pregunta 3 – tratamiento no farmacológico



Pregunta 4: Prevención de complicaciones

¿Cuáles intervenciones farmacológicas y no farmacológicas son necesarias para disminuir el riesgo de complicaciones y promover la estabilidad clínica y la calidad de vida de las personas con AME?

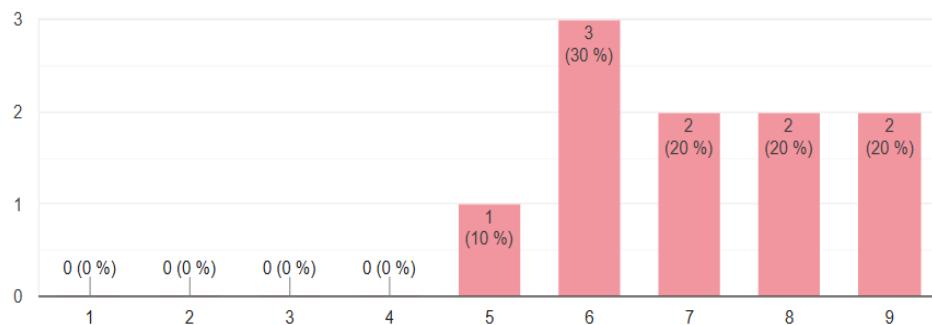
Resultado: Para esta pregunta se obtuvo una votación asincrónica de 10 expertos, a quienes se les compartió la síntesis de evidencia y los lineamientos de la pregunta objeto de evaluación. La mediana de sus valoraciones mostró un

valor igual a 7. Seis de los votantes marcaron sus puntuaciones con valores iguales o superiores a 7, los demás con cifras entre 5 y 6, ver **Figura 16**.

Figura 16. Resultados votación lineamientos pregunta 4

4. Prevención de complicaciones.

10 respuestas



Pregunta 5: Seguimiento

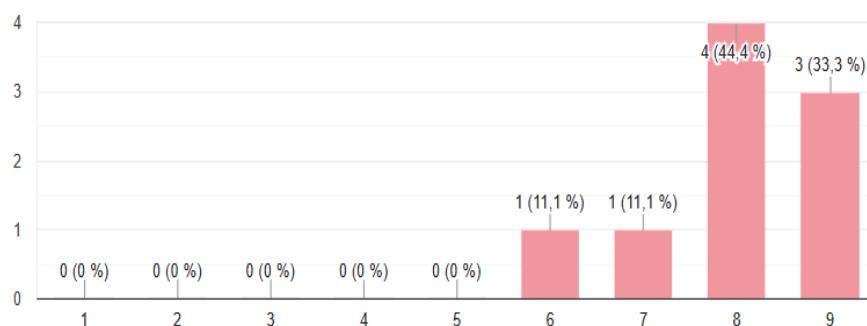
¿Cuáles son los componentes mínimos que aseguran un seguimiento clínico y paraclinico adecuado, incluyendo su frecuencia en personas con AME?

Resultado: Para esta pregunta se obtuvo el voto de 9 expertos. La mediana de las valoraciones arrojó un valor igual a 8. Solo un votante calificó lo socializado con un puntaje inferior a 7 (dicho valor marcado fue de 6), ver **Figura 17**.

Figura 17. Resultados votación lineamientos pregunta 5

5. Seguimiento.

9 respuestas

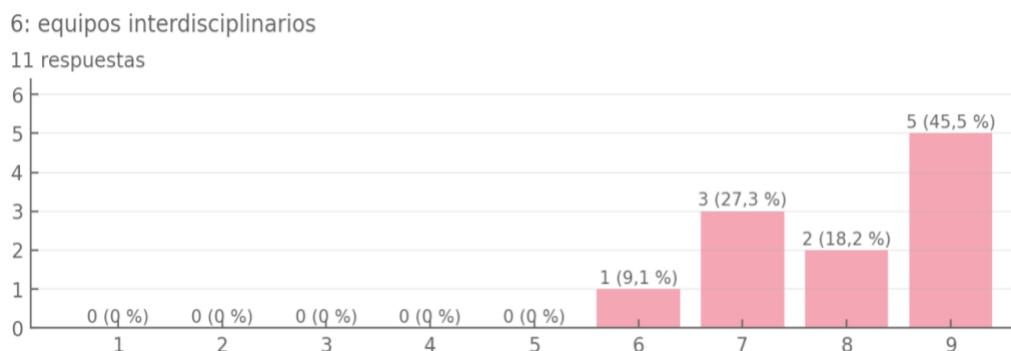


Pregunta 6: Equipos interdisciplinarios

¿Cuáles profesionales de la salud deben integrar el equipo interdisciplinario responsable del cuidado integral de las personas con AME y cómo debe garantizarse la articulación de una red de atención a lo largo del proceso?

Resultado: Para esta pregunta se obtuvo el voto de 11 expertos. La mediana de las valoraciones arrojó un valor igual a 8. Solo un votante calificó lo socializado con un puntaje inferior a 7 (dicho valor marcado fue de 6), ver Figura **Figura 18.**

Figura 18. Resultados votación lineamientos pregunta 6



Pregunta 7: Educación y apoyo

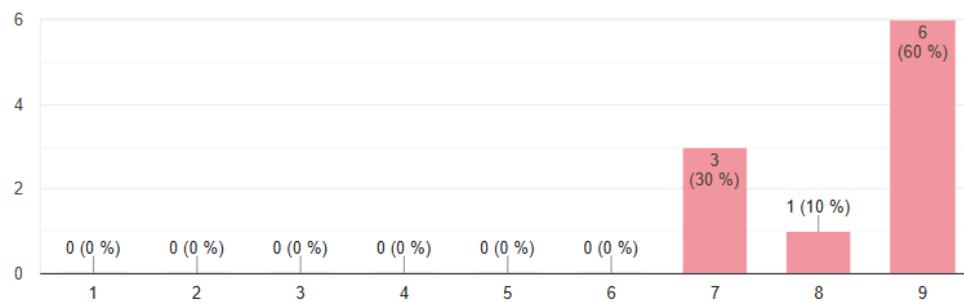
¿Qué estrategias deben considerarse para integrar activamente a las personas con AME, familiares, cuidadores y organizaciones de pacientes, con el fin de promover la adherencia al tratamiento integral, la participación en la toma de decisiones y la calidad de vida?

Resultado: Para esta pregunta se obtuvo el voto de 10 expertos. La mediana de las valoraciones arrojó un valor igual a 9. Todos los votantes calificaron lo socializado con un puntaje igual o superior a 7, ver **Figura 19.**

Figura 19. Resultados votación lineamientos pregunta 7

7. Educación y apoyo.

10 respuestas



Anexo 10. Otros anexos

Síntesis ensayos clínicos (onasemnogene abeparvovec)

A continuación, se presenta una síntesis de los ensayos clínicos que han sido incluidos dentro de la evidencia consultada para soportar el uso de TG con onasemnogene abeparvovec, los cuales son de vital importancia para respaldar los lineamientos que han sido formulados con relación al uso de esta terapia génica.

El primer estudio sobre onasemnogene abeparvovec fue publicado en 2017 (280), donde estudiaron la sustitución funcional del gen mutado que codifica la motoneurona de supervivencia 1 (*SMN1*) en esta enfermedad (AME-5q). Un total de 15 pacientes con AME tipo 1 recibieron una dosis única intravenosa de virus adenoasociado de serotipo 9 que porta ADN complementario de *SMN* que codifica la proteína *SMN* faltante; 3 pacientes recibieron una dosis baja ($6,7 \times 10^{13}$ vg por kg de peso corporal) y 12 recibieron una dosis alta ($2,0 \times 10^{14}$ vg por kg). El resultado primario fue la seguridad, mientras que el resultado secundario fue el tiempo hasta la muerte o la necesidad de asistencia ventilatoria permanente. Las puntuaciones de la escala CHOP-INTEND en las dos cohortes y los hitos motores en la cohorte de dosis alta con las puntuaciones en estudios de la historia natural de la enfermedad (cohortes históricas) fueron comparados. Al momento del corte de datos (7 agosto de 2017), todos los 15 pacientes estaban vivos y no requerían asistencia ventilatoria permanente a los 20 meses de edad, lo que contrasta drásticamente con la tasa de supervivencia del 8% observada en cohortes históricas (280).

En la cohorte de dosis alta, se observó una mejora significativa en la función motora de los pacientes, reflejada en un rápido aumento de las puntuaciones en la escala CHOP-INTEND. Específicamente, se registró un incremento de 9,8 puntos al mes y de 15,4 puntos a los tres meses, lo que contrasta con la disminución de la función motora vista en cohortes históricas. Entre los 12 pacientes que recibieron esta dosis, 11 lograron sentarse sin ayuda, 9 pudieron darse la vuelta, 11 se alimentaron por vía oral y podían hablar, y 2 alcanzaron la capacidad de caminar de forma independiente. Como efecto adverso, se observaron niveles elevados de aminotransferasa sérica en 4 pacientes, lo cual fue atenuado con prednisolona (280). Los autores concluyeron, que pacientes con AME tipo 1, una sola infusión intravenosa de un vector viral con ADN que codifica la proteína *SMN* ha demostrado que mejora la supervivencia, los hitos

motores y la función motora en comparación con la evolución natural de la enfermedad en cohortes históricas. A pesar de estos hallazgos prometedores, se necesitan más estudios para confirmar la seguridad y eficacia de esta terapia génica a largo plazo (280).

En el 2019 otro estudio se centró en evaluar la función motora en bebés con AME tipo 1 después de recibir una terapia génica con AVXS-101 (onasemnogene abeparvovec) (299). Los pacientes se dividieron en tres grupos según la edad y la función motora al momento de la dosificación: 1) grupo de dosificación temprana/baja motricidad ($n=3$): bebés de menos de tres meses con puntuaciones iniciales bajas (<20 puntos); 2) grupo de dosificación tardía ($n=6$): bebés de tres meses o más y 3) grupo de dosificación temprana/alta motricidad ($n=3$): bebés de menos de tres meses con puntuaciones iniciales más altas (≥ 20 puntos).

Los resultados mostraron que el tratamiento temprano, incluso en bebés con una función motora basal más baja, condujo a mejoras motoras significativas y rápidas. Por ejemplo, el grupo de dosificación temprana/baja motricidad logró sentarse sin ayuda antes que el grupo de dosificación tardía. Además, el grupo de dosificación temprana/alta motricidad casi alcanzó la puntuación máxima en la escala CHOP-INTEND, lo que subraya el potencial terapéutico de AVXS-101 sin importar el estado motor inicial. En conclusión, este estudio demostró la importancia crítica del diagnóstico y tratamiento neonatal para optimizar los resultados clínicos en pacientes con AME tipo 1 grave (299).

En el 2021, un estudio evaluó la seguridad y durabilidad de la respuesta a largo plazo de la terapia génica con onasemnogene abeparvovec en pacientes con AME tipo 1 (300). El estudio se realizó con 13 pacientes que participaron previamente en el ensayo clínico de fase 1 START (lactantes sintomáticos con AME tipo 1 y 2 copias de *SMN2*, tratados previamente con una dosis intravenosa de onasemnogene abeparvovec (dosis baja, $6,7 \times 10^{13}$ vg/kg; o dosis terapéutica, $1,1 \times 10^{13}$ vg/kg en el estudio START). En él se evaluó la incidencia de eventos adversos graves (EAG) y se monitoreó la evolución de los hitos motores.

Los resultados a un seguimiento (mediana de 5.2 años) muestran un perfil de seguridad favorable, sin que ningún EAG haya causado la interrupción del estudio o la muerte. Se reportaron EAG en 8 de 13 pacientes, siendo los más comunes la insuficiencia respiratoria aguda y la neumonía. Los pacientes que recibieron la dosis terapéutica no solo mantuvieron los hitos motores

previamente adquiridos, sino que dos de ellos también alcanzaron un nuevo hito de desarrollo ("estar de pie con asistencia"), sin necesidad de terapias adicionales como nusinersen. En conclusión, los hallazgos evidenciaron una durabilidad clínica sostenida y un perfil de seguridad favorable de la terapia génica hasta los 6 años de edad (300).

También, en el 2021 se publicó un análisis exhaustivo de 325 pacientes que recibieron la terapia génica y evidenció que la hepatotoxicidad es un riesgo conocido asociado a su uso (301). El estudio, examinó datos de ensayos clínicos y programas de acceso controlado, encontró que 90 de cada 100 pacientes experimentaron elevaciones en los resultados de las pruebas de función hepática, como las concentraciones de aminotransferasas. Específicamente, se reportaron eventos adversos hepáticos en el 34% de los pacientes en ensayos clínicos y en el 23% en otros programas, incluyendo dos casos de lesión hepática aguda grave que, sin embargo, se resolvieron por completo.

La investigación destaca que, si bien el uso de prednisolona profiláctica ayuda a mitigar estos efectos, la duración del tratamiento con corticosteroides varió considerablemente, con un rango de 33 a 229 días. También, se identificaron factores contribuyentes al riesgo, como las elevaciones basales en las enzimas hepáticas en más del 60% de los pacientes y el uso de medicamentos potencialmente hepatotóxicos en más del 40%. En conclusión, el estudio destaca la importancia de que los profesionales clínicos identifiquen los factores de riesgo y empleen una monitorización e intervención adecuadas para mitigar la posibilidad de lesión hepática en pacientes tratados con onasemnogene abeparvovec (301).

Otro estudio del 2021, fase 3, abierto y de un solo brazo, investigó la seguridad y eficacia de la terapia génica con onasemnogene abeparvovec en 22 lactantes sintomáticos con AME tipo 1, con el objetivo de evaluar si la terapia podía mejorar los hitos motores y la supervivencia (302). Los resultados del estudio fueron comparados con una cohorte histórica de pacientes no tratados, lo cual reveló respuestas clínicas significativas y superiores. El 59% de los pacientes tratados lograron sentarse sin ayuda durante 30 segundos o más a los 18 meses de edad, un hito que no fue alcanzado por ningún paciente en la cohorte histórica. Además, el 91% de los pacientes sobrevivió sin necesidad de ventilación permanente a los 14 meses, en comparación con solo el 26% en el grupo de control histórico.

En cuanto a la seguridad, todos los pacientes experimentaron al menos un evento adverso, siendo la fiebre el más frecuente. Los EAG más comunes incluyeron bronquiolitis y neumonía. Se registraron tres EAG relacionados o posiblemente relacionados con el tratamiento: dos casos de elevación de las aminotransferasas hepáticas y un caso de hidrocefalia. En conclusión, este ensayo multicéntrico demostró que la terapia génica con onasemnogén abeparvovec es segura y eficaz, con respuestas clínicas estadísticamente superiores en comparación con la historia natural de la enfermedad (302).

El último estudio publicado en el 2021, fue un estudio de fase 3, multicéntrico y de un solo brazo, conocido como STR1VE-EU, tuvo como objetivo evaluar la seguridad y eficacia de la terapia génica con onasemnogene abeparvovec en lactantes con AME tipo 1 (303). A diferencia de ensayos anteriores, este estudio utilizó criterios de elegibilidad más amplios, evaluando a 41 pacientes, de los cuales 33 fueron incluidos en el análisis final.

Los resultados mostraron una eficacia clínica notable: El 44% de los pacientes logró sentarse de forma independiente por al menos 10 segundos, en contraste con la cohorte histórica donde ningún paciente alcanzó este hito y el 97% de los pacientes sobrevivió sin necesidad de ventilación permanente a los 14 meses, superando significativamente la tasa de supervivencia del 26% de la cohorte de control. En términos de seguridad, el tratamiento fue bien tolerado. Aunque el 97% de los pacientes experimentó al menos un evento adverso, la mayoría fueron leves. Los eventos adversos más comunes fueron la fiebre, infecciones respiratorias y el aumento de las aminotransferasas hepáticas. Se registraron seis EAG relacionados con el tratamiento, pero no se identificaron nuevas señales de seguridad. Una muerte ocurrió durante el estudio, pero se determinó que no estaba relacionada con el tratamiento. En general, el estudio concluye que el perfil de beneficio-riesgo de onasemnogene abeparvovec es favorable para esta población de pacientes, incluyendo aquellos con la enfermedad en su forma más grave. Sin embargo, los investigadores señalan que se necesitan estudios adicionales para confirmar la seguridad a largo plazo (303).

En el 2022, fue publicado el estudio fase III SPR1NT, de un solo brazo y multicéntrico, evaluó la eficacia y seguridad del onasemnogene abeparvovec en 15 bebés con AME con tres copias del gen *SMN2* asintomáticos (304). Los resultados fueron muy positivos, mostrando que: todos los pacientes lograron ponerse de pie de forma independiente antes de los 24 meses; 14 de los 15 pacientes lograron caminar de forma independiente y la mayoría de ellos lo

hicieron dentro de la ventana de desarrollo normal; todos los pacientes sobrevivieron sin necesidad de ventilación permanente y ninguno de los EAG fue considerado relacionado con el tratamiento. Estos hallazgos demuestran que el onasemnogén abeparvovec es efectivo y bien tolerado en bebés asintomáticos en riesgo de desarrollar AME tipo 2. En el mismo año, el estudio de fase III SPR1NT se centró en la seguridad y eficacia del onasemnogene abeparvovec en 14 bebés asintomáticos con AME tipo 1 (305). Los resultados, comparados con una cohorte histórica de 23 pacientes no tratados, demostraron una mejora significativa. Todos los bebés tratados lograron sentarse de forma independiente por al menos 30 segundos a los 18 meses, un hito que no alcanzó ningún paciente en la cohorte histórica, el 100% de los pacientes sobrevivió sin ventilación permanente, mientras que en la cohorte de control la tasa de supervivencia fue de apenas el 26%, ningún paciente tratado requirió soporte nutricional o respiratorio y tratamiento fue bien tolerado y no se registraron eventos adversos graves relacionados con la terapia.

Finalmente, el SMART estudio fase 3b publicado en 2024, se llevó a cabo para evaluar la seguridad y eficacia del onasemnogene abeparvovec en una población de pacientes sintomáticos con AME que pesaban entre 8.5 y 21 kg (306). Este incluyó a 24 participantes (la mayoría con AME tipo 2), demostró que el perfil de seguridad del tratamiento es similar en todos los grupos de peso evaluados. Ninguno de los participantes falleció y todos completaron el estudio. Sin embargo, todos los participantes experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento: el 83% tuvo eventos asintomáticos de hepatotoxicidad, principalmente elevaciones de las transaminasas. Ningún paciente desarrolló hepatotoxicidad sintomática y el 71% experimentó trombocitopenia asintomática y transitoria, que se resolvió espontáneamente. Al final del estudio, la mayoría de los participantes lograron mantener o mejorar su función motora. Cuatro pacientes, todos con tres copias del gen *SMN2*, alcanzaron nuevos hitos motores. En conclusión, este estudio demuestra que el onasemnogen abeparvovec mantiene un perfil de seguridad similar y ofrece un beneficio clínico para pacientes con AME que pesan hasta 21 kg. Aunque se observaron eventos adversos como la hepatotoxicidad y la trombocitopenia, estos fueron principalmente asintomáticos y manejables, lo que refuerza el perfil beneficio-riesgo del tratamiento para un rango de peso más amplio.

En relación a los potenciales sesgos de los anteriores estudios, se destaca el tamaño de la muestra en los estudios sobre enfermedades raras como la AME

es un factor crítico y debe ser evaluado con una perspectiva particular. Si bien el bajo número de participantes en estos ensayos puede parecer un sesgo, es una limitación inherente y aceptada en la investigación de enfermedades de baja prevalencia. Un sesgo de selección potencial se presenta en la mayoría de estos estudios. A menudo, los participantes son seleccionados de centros de referencia, lo que puede no representar a la población general de pacientes con AME. El hecho de que se seleccionen bebés asintomáticos o con menos copias de *SMN2* en algunos estudios para evaluar la eficacia destaca una cuidadosa selección que puede limitar la generalización de los resultados a todos los subtipos de la enfermedad.

También, es importante mencionar que varios de estos ensayos, como STR1VE y SPR1NT (303, 304), utilizan un diseño de un solo brazo y comparan los resultados con cohortes históricas. Esto minimiza el riesgo de que los pacientes reciban un placebo, algo que sería éticamente cuestionable dada la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, también introduce un potencial sesgo de confusión, ya que la atención médica, el cuidado de soporte y los criterios de diagnóstico pueden diferir entre las cohortes históricas y los participantes del estudio.

Los resultados obtenidos en estos estudios, como el aumento significativo en la supervivencia y la adquisición de hitos motores que son inalcanzables en la historia natural de la enfermedad, son tan impactantes que, a pesar del tamaño reducido de la muestra, demuestran un beneficio clínico evidente. Desde la epidemiología, este tipo de efecto, conocido como "efecto de señal", puede ser suficiente para justificar la aprobación y el uso de un tratamiento en una enfermedad con opciones terapéuticas limitadas.

De otra parte, la urgencia de la detección y el tratamiento tempranos se destaca por la división de los pacientes en grupos según la edad de dosificación y por el hecho de que los bebés tratados de manera presintomática o muy temprana obtengan mejores resultados refuerza la importancia del tamizaje neonatal.

En conclusión, aunque el tamaño de la muestra es una limitación real y un factor de sesgo potencial, en el contexto de una enfermedad rara como la AME, estos estudios proporcionan una evidencia importante y éticamente necesaria para avanzar en las opciones de tratamiento. Sin embargo, es fundamental que, al momento de autorizar el tratamiento, se consideren cuidadosamente los criterios de inclusión y exclusión de estos ensayos para asegurar que el perfil de

los pacientes a tratar sea consistente con aquellos que demostraron beneficio clínico. Esto es vital para maximizar la eficacia y seguridad del tratamiento en la práctica clínica.