



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

**Construcción de estrategia de socialización de los
Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso
adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal
(incluyendo el perfil de seguridad) dirigida a
profesionales de la salud relacionados con la
prescripción, manejo y seguimiento de pacientes con
Atrofia Muscular Espinal tipo I, II y III con indicación de
uso de Nusinersen**

Noviembre de 2020

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. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y 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, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación, 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

Contreras-Arrieta, Sandra Isabel de Dios. MD. Esp. MsC. Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Fuertes, Luis Fernando. Odontólogo, especialista en Cirugía Oral, especialista en Epidemiología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Reina Leal, Liliana Marcela. Enfermera, MSc. en Información y Comunicación Científica, PhD en Enfermería. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Pardo Cardozo, Nathalia. Médico, Especialista en Neuropediatría. Asociación Colombiana de Neurología Infantil- ASCONI.

Ruiz Ospina, Edicson. Médico, Especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Instituto Roosevelt. Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación.

Revisores

Cortes-Muñoz, Ani Julieth. Bacterióloga y laboratorista clínica, MsC. Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Mesa, Lorena. Enfermera, MSc. en Salud Pública, MSc en Economía de la Salud, PhD. en Salud Pública. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS.

Entidad que solicita la evaluación

Ministerio de Salud y Protección Social.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este Análisis de Impacto Presupuestal.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Citación

Contreras S, Fuertes L, Reina L, Pardo N, Ruiz E. Construcción de estrategia de socialización de los Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad) dirigida a profesionales de la salud relacionados con la prescripción, manejo y seguimiento de pacientes con atrofia muscular espinal con indicación de uso de Nusinersen. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS. Noviembre de 2020.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Carrera 49 A # 91-91
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
contacto@iets.org.co
© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020.

Contenido

1.	Introducción	5
2.	Objetivos y alcance.....	6
2.1.	Objetivos.....	6
2.2.	Alcance.....	6
3.	Metodología.....	7
3.1.	Construcción participativa de la estrategia.....	7
3.2.	Actualización de la evidencia del lineamiento	9
3.2.1.	Preguntas de investigación orientadoras	9
3.2.2.	Búsqueda y síntesis de literatura	10
3.2.3.	Criterios de elegibilidad de la literatura	10
3.2.4.	Tamización de referencias, selección de documentos y evaluación de calidad metodológica	11
4.	Resultados.....	12
4.1.	Construcción participativa de la estrategia.....	12
4.2.	Actualización de la evidencia del lineamiento	18
4.2.1.	Búsqueda y síntesis de la literatura	18
4.2.2.	Tamización de referencias, selección de documentos, extracción de información y evaluación de calidad metodológica	20
4.2.3.	Revisión de la actualización con los expertos	34
5.	Conclusiones	34
5.1.	Conclusiones de la construcción de la estrategia.....	34
5.2.	Conclusiones de la actualización de la evidencia.....	35
6.	Referencias	39
7.	Anexos	43
	Anexo 1. Informe encuentro de participación 1.....	50
	Anexo 2. Codificación temática de las narrativas de los participantes	43
	Anexo 3. Transcripción del proceso participativo.....	50
	Anexo 4. Concepto sala especializada del INVIMA	70
	Anexo 5. Diagrama PRISMA	71
	Anexo 6. Valoración metodológica de los estudios incluidos	73
	Anexo 7. Proceso de convocatoria para aplicación de estrategia de socialización	80

1. Introducción

A finales del año 2019, el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) a través del contrato 727 de 2019 con el Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS), generó el documento titulado *“Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad)”* (1), como parte de una estrategia para establecer unos lineamientos claros para el uso del medicamento en el país.

El objetivo principal de la construcción de los lineamientos, fue orientar la prescripción y el uso racional de Nusinersen para el manejo de pacientes con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal (AME) tipo I, II y III, los cuales se construyeron de acuerdo con la evidencia científica disponible y consenso con expertos (1).

Los aspectos abordados en el lineamiento estuvieron orientados a:

- Criterios para el tratamiento con Nusinersen
- Esquema de tratamiento
- Vías de administración del medicamento
- Especialidades médicas y ámbito hospitalario relacionado con la prescripción del medicamento
- Criterios que deben ser evaluados para el mantenimiento o suspensión de la terapia.

Con los lineamientos ya construidos, se evidenció la necesidad de difundir estos lineamientos a todos los interesados, a través de procesos de socialización, donde se expliquen en su contenido y razón de haberse generado. Teniendo en cuenta el enfoque epistemológico contemplado para la educación en salud por el MSPS (2), se consideró de gran relevancia que para realizar la socialización, era necesario aproximarse a la manera de comprender y actuar de los sujetos para este caso los profesionales de la salud relacionados con la prescripción, manejo y seguimiento de pacientes con Atrofia Muscular Espinal tipo I, II y III con indicación de uso de Nusinersen, de tal forma que las recomendaciones para la implementación de los lineamientos, reconocieran las particularidades de los sujetos y colectivos, y así la difusión de contenidos estén más alineados con sus realidades. En este caso, resulta indispensable acercarse a la cotidianidad de los especialistas en la atención a pacientes con AME y a la prescripción del tratamiento con Nusinersen, para que la estrategia de socialización de los lineamientos sea pertinente a sus contextos y realidades, de manera que sea más factible la apropiación de conocimientos.

Para el proceso de socialización y como respuesta a algunas inquietudes presentadas por un grupo de pares expertos (neuropediatras nacionales e internacionales), así como a las preocupaciones manifestadas por pacientes, familiares y, considerando la rápida evolución de la evidencia disponible alrededor de las terapias para el tratamiento de la AME (especialmente el Nusinersen), fue necesario hacer una actualización de la evidencia, la cual hace parte integral del proceso de socialización, con el fin de determinar la pertinencia

de los lineamientos previamente contruidos, de manera que se pudiera ofrecer una evidencia actualizada y de calidad, para la revisión de los lineamientos previo a su socialización con profesionales de la salud, pacientes y familiares.

Así mismo, y con base en el Manual de Procesos Participativos del IETS, es fundamental señalar que las estrategias para socializar lineamientos deben reconocer las diversas perspectivas y valores de los profesionales para contribuir a un ejercicio que derive en una mayor aplicabilidad e impacto de los lineamientos (3).

Por lo anterior, se evidencia la necesidad de realizar un proceso de socialización masiva con base en una estrategia construida a partir de un proceso participativo que permita recoger las perspectivas y preferencias de los actores involucrados para que los lineamientos de uso racional de Nusinersen lleguen a todos los profesionales de salud interesados de una manera adecuada a sus realidades y puedan entender y aplicar los lineamientos planteados. Este documento presenta el abordaje metodológico llevado a cabo para la construcción de una estrategia de socialización de los lineamientos, dirigido a profesionales de la salud relacionados con la prescripción, manejo y seguimiento de pacientes con atrofia muscular espinal con indicación de uso de Nusinersen.

2. Objetivos y alcance

2.1. Objetivos

Objetivo General

Diseñar una estrategia participativa de comunicación y socialización del lineamiento de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal tipo I, II y III dirigida a profesionales de la salud relacionados con la prescripción, manejo y seguimiento de pacientes con esta enfermedad y con indicación de uso de Nusinersen.

Objetivos específicos

1. Diseñar una estrategia de comunicación y socialización del documento *“Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad)”* dirigida a profesionales de la salud relacionados con la prescripción, manejo y seguimiento de pacientes con atrofia muscular espinal con indicación de uso de Nusinersen.
2. Actualizar la evidencia que soportó la construcción del documento *“Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad)”* desde noviembre de 2019 a octubre de 2020.

2.2. Alcance

Identificar con el apoyo de especialistas en neurología, neuro-pediatría, pediatría, genética y médicos de medicina física y de rehabilitación, las temáticas a socializar del documento



“Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad)”, así como los mecanismos para una mejor apropiación del contenido orientado a otros prescriptores y actores (industria farmacéutica, subdirección de enfermedades no transmisibles del MSPS, INS, y otros profesionales de la salud: terapeutas físicos y personal de enfermería).

Población objeto: profesionales de la salud relacionados con la prescripción, manejo y seguimiento de pacientes con atrofia muscular espinal con indicación de uso de Nusinersen

Ámbito: los servicios de medicina especializada que manejan casos de AME (neurología, neurología pediátrica, pediatría, fisioterapia y rehabilitación y genética).

Esta socialización no incluirá:

- Indicaciones dirigidas a pacientes.
- Manejo de la AME con otras tecnologías en salud o intervenciones.
- Manejo de las complicaciones derivadas del tratamiento de la AME con Nusinersen.
- Aspectos de cobertura y financiación de tecnologías o servicios en salud.

Como parte integral del proceso de socialización, se llevó a cabo una actualización de la evidencia generada durante el último año (noviembre de 2019 y octubre de 2020), como insumo para evaluar si la nueva evidencia podría o no modificar los lineamientos actuales objeto de socialización.

3. Metodología

3.1. Construcción participativa de la estrategia

Para responder al objetivo de la construcción participativa de la estrategia de socialización de los lineamientos, se llevó a cabo un proceso de recolección de información para explorar las realidades y preferencias de los actores involucrados por medio de un grupo focal; esta técnica destaca la construcción del conocimiento en espacios intersubjetivos, que desde una perspectiva flexible, permiten la interacción y discusión sobre un tema de interés, fomentando la participación activa y expresión de opiniones (4).

La estructuración del grupo se realizó teniendo en cuenta los perfiles profesionales de los prescriptores de la tecnología; así se convocaron a participar representantes de sociedades científicas relacionadas con las especialidades que tratan la AME. Los delegados realizaron una declaración de conflicto de intereses para participar en la sesión, con base en esta, el comité de conflictos determinó una participación plena de los delegados (**Anexo 1**).

El desarrollo del grupo focal, se llevó a cabo a partir de los conocimientos y experiencias de los especialistas en neurología, neuro-pediatría, pediatría, genética y médicos de

medicina física y de rehabilitación. El proceso de convocatoria estuvo a cargo al Equipo de Participación de la Unidad Cualitativa del IETS (**Anexo 1**).

La dinámica del grupo focal tuvo dos momentos:

1. Preparación:

Inicialmente, se elaboró un guion estructurado y amplio de posibles preguntas que permitieran abordar el fenómeno de interés y, posteriormente fueron analizadas por el equipo de trabajo para seleccionar aquellas que contribuirían a la recolección de información necesaria para la construcción de la estrategia, las cuales se presentan a continuación.

- ¿Cuál es medio que más usan para actualizar sus conocimientos frente al tratamiento con Nusinersen?
- ¿Qué herramienta usan para despejar dudas urgentes (qué no dan espera) ?, ¿por qué usan esa herramienta en particular?
- ¿Qué información creen que deben tener los profesionales para lograr el mejor uso del Nusinersen? (1) criterios de inicio, 2) esquema, 3) administración, 4) mantenimiento/suspensión, 5) efectos secundarios, eventos adversos del tratamiento)
- ¿Qué información de la presentada sería importante tener presente siempre?, ¿para acceso rápido, visual?, ¿por qué?
- ¿Con qué información le gustaría contar para hacer una mejor explicación del tratamiento a los pacientes y sus cuidadores?
- ¿Qué información debería tener un profesional para actuar en caso de ineffectividad del tratamiento?, ¿en caso de efectos secundarios o eventos adversos?
- Si necesitaran consultar estos lineamientos, ¿en qué formato creen serían más accesibles?, ¿qué medios preferirían para tener acceso a la información?
- Si tuvieran que acceder, ¿cómo prefieren la información?, ¿en frases cortas contundentes o largas explicativas?, ¿por qué?
- De las siguientes imágenes ¿cuál les parece mejor?, ¿por qué? (más fácil de leer, más rápida, más amigable, más ilustrativa), ¿cuál quisieran tener en su consultorio?
- Si quisiera toda la información del lineamiento en una herramienta de consulta rápida, ¿cómo considera que debe ser esta herramienta?
- Si tuvieran que comunicar esta información a otros colegas, ¿cómo lo harían? (formato, herramientas).

2. Desarrollo:

El grupo focal se llevó a cabo según esta agenda:

- Saludo y bienvenida.
- Solicitud de autorización de grabación.
- Presentación de los participantes.

- Declaración de conflictos de interés.
- Presentación de los lineamientos (cabe anotar que previo al encuentro se envió un resumen de este a los especialistas invitados y en este momento se resolvieron dudas específicas).
- Presentación del objetivo y la metodología de la sesión.
- Desarrollo del grupo.
- Cierre.

El desarrollo del grupo focal se registró en vídeo mediante una función del aplicativo Zoom, para su posterior transcripción y análisis, que fue realizado temáticamente, mediante la adaptación de los pasos propuestos por Creswell y Poth (5):

- Gestión y organización de los datos, momento en el que se transcribió el grupo focal y se leyó repetidamente para familiarizarse con la información contenida,
- Lectura y anotación de ideas emergentes en las lecturas, de manera que se creó un listado de palabras o asuntos recurrentes,
- Describir y clasificar códigos en los temas comentados en los resultados y presentados en detalle en el **Anexo 2**.
- Desarrollar y evaluar interpretaciones sobre dichos temas,
- Representar y visualizar los datos de los temas principales con apoyo de lo referido por los participantes, asuntos clave para el desarrollo de la estrategia de socialización de estos lineamientos.

La transcripción del proceso se encuentra en detalle en el **Anexo 3**.

3.2. Actualización de la evidencia del lineamiento

3.2.1. Preguntas de investigación orientadoras

Como parte integral del proceso de socialización y dada la alta evidencia que se está generando relacionada con el Nusinersen, se realizó la búsqueda y análisis de la evidencia que salió el último año, con el fin de evaluar si esta podía modificar o no los lineamientos sujetos de socialización.

De acuerdo con las preguntas orientadoras previamente establecidas (en el lineamiento original de 2019) se realizó la búsqueda y selección de la evidencia. Las preguntas fueron:

- ¿Cuáles son los criterios para iniciar el tratamiento con Nusinersen en pacientes con diagnóstico de AME?
- ¿Cuál es el esquema de tratamiento con Nusinersen para pacientes con diagnóstico de AME?
- ¿Cuál(es) es/son la(s) vía(s) de administración del Nusinersen para el tratamiento de pacientes con AME?
- ¿Qué especialistas médicos pueden prescribir y hacer seguimiento del tratamiento con Nusinersen, en qué nivel de complejidad y con qué servicios debe contar la institución en donde se administra el medicamento?

- ¿Cuáles son los criterios que deben ser evaluados para el mantenimiento o suspensión del tratamiento con Nusinersen en pacientes con AME? y ¿Cuál es el perfil de seguridad del medicamento actualmente?

3.2.2. Búsqueda y síntesis de literatura

Para identificar estudios y documentos relevantes que se encontraran disponibles como evidencia del último año (en el periodo comprendido entre octubre de 2019 a octubre de 2020), y que respondieran a las preguntas orientadoras planteadas, se realizó una búsqueda sistemática de literatura.

Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se realizó en una primera fase, las búsquedas en Medline, Embase, en la biblioteca de Cochrane y en Google Académico (en las 10 primeras páginas de la búsqueda y con restricciones de haberse publicado en los últimos cinco años y por idioma); adicionalmente, se buscó en los sitios de agencias regulatorias e internacionales. Este paso se complementó con una búsqueda de publicaciones adicionales empleando la metodología en “bola de nieve” y con los documentos aportados por los expertos temáticos.

Las referencias bibliográficas identificadas fueron descargadas en una biblioteca del referenciador *Mendeley* y los resultados de esta fase se presentan mediante el diagrama de flujo *PRISMA*, el cual se presenta en la sección de resultados.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda relacionada con la actualización del registro sanitario de Nusinersen en la página web del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, previendo posibles cambios en las indicaciones de este.

Finalmente, en la búsqueda de la literatura y la revisión de textos completos, se tuvieron en cuenta algunas de las inquietudes manifestadas durante la realización de los grupos focales realizados con los pacientes y familiares y los expertos en el tema, como lo relacionado con la técnica anestésica para administración del Nusinersen, el inicio de terapia en presintomáticos y en formas tardías de la enfermedad (después de los 6 años).

3.2.3. Criterios de elegibilidad de la literatura

Se incluyeron todos los documentos que podían responder de forma parcial o completa a las preguntas orientadoras establecidas en el documento “*Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad)*” de 2019. En este punto, se consideraron:

Criterios de inclusión

- Artículos científicos tipo Revisiones Sistemáticas de la Literatura (RSL) de ensayos clínicos controlados o estudios observacionales; bajo este formato, se aceptaban revisiones sistemáticas que hicieran parte de reportes de evaluación de tecnología.
- Guías de Práctica Clínica (GPC) y protocolos clínicos para manejo de pacientes con diagnóstico de AME y con indicación del uso de Nusinersen.
- Ensayos clínicos, estudios de cohortes, casos y controles o series de casos de pacientes tratados con Nusinersen.
- Documentos técnicos de tipo lineamientos o guías.
- Artículos científicos y documentos restringidos a los idiomas: inglés, español o portugués.
- Artículos científicos disponibles en texto completo.
- Temporalidad: último año.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron los resúmenes de congresos, comunicaciones breves, cartas al editor.
- Estudios publicados exclusivamente en formato de resumen no fueron elegibles debido a que la información reportada era insuficiente para evaluar su calidad metodológica. Adicionalmente, era posible que los resultados de los estudios, además de estar incompletos, pudiesen cambiar significativamente entre la publicación preliminar y la definitiva.

3.2.4. Tamización de referencias, selección de documentos y evaluación de calidad metodológica

El total de referencias identificadas en las búsquedas fueron tamizadas por un revisor a través de la lectura de los títulos y resúmenes; un segundo revisor evaluó los criterios de exclusión, con el fin de validar que ningún documento relevante fuera excluido. En la siguiente fase, a partir del grupo de referencias preseleccionadas por título y resumen, se realizó la selección final de documentos mediante la lectura de los textos completos y la evaluación de la calidad de la evidencia de los estudios que implicaran cambios en los lineamientos propuestos en 2019 de la siguiente manera:

- ROBIS: evaluación del riesgo de sesgos en RSL (6).

- Herramienta Riesgo de sesgo de Cochrane (RoB) para la evaluación de calidad de ensayos clínicos (7).
- Herramienta crítica para la evaluación de la calidad en estudios de corte transversal del Joanna Briggs Institute (8).
- Herramienta crítica para la evaluación de la calidad en estudios de series de casos del Joanna Briggs Institute (9).

Revisión de los resultados por los expertos temáticos

Finalmente, se planteó la realización de una revisión y conclusiones del proceso de actualización en conjunto con los epidemiólogos del IETS y de los expertos temáticos.

4. Resultados

4.1. Construcción participativa de la estrategia

Para la construcción participativa de la estrategia de socialización, se llevó a cabo el grupo focal de acuerdo con las preguntas orientadoras del diálogo y la agenda presentada en la metodología, y apoyada en la tecnología a través de la plataforma Zoom, con una duración de 1 hora y 27 minutos, y una dinámica participativa, que permitió el diálogo y la resolución de inquietudes entre especialistas sobre la construcción de los lineamientos y situaciones de la práctica clínica en la atención a pacientes con AME. Este, contó con la participación de ocho especialistas con experiencia en la atención a pacientes con AME, y con el acompañamiento de nueve profesionales y especialistas de las áreas de epidemiología, investigación cualitativa, salud pública, ciencias políticas y participación vinculados al IETS.

Del proceso analítico emergieron cuatro temas que se relacionan con: 1. *el acceso a la información por parte de los especialistas en el área*, la cual se enfoca en asuntos clínicos y moleculares de la AME y de su tratamiento; 2. *necesidades de información* sobre asuntos críticos del tratamiento con Nusinersen relacionados con los criterios de inicio y de suspensión, tiempos de dosis, desenlaces clínicos y aspectos de seguridad del medicamento, especialmente para profesionales de salud que tienen menor experiencia en el manejo de la AME y el mencionado tratamiento; 3. *potenciales medios y herramientas de difusión* de los lineamientos para su socialización pertinentes para los asuntos críticos del tratamiento; finalmente, se hace mención a las 4. *necesidades de actualización* expresadas por los especialistas participantes del grupo focal. El detalle de todas las citas de los participantes que soportan los temas se presenta en el **Anexo 2**.

Tema 1: *Acceso a la información por parte de los especialistas del área*

Los especialistas médicos que atienden pacientes con AME y otras condiciones neuromusculares que participaron en el grupo focal expresaron la necesidad de una continua actualización en asuntos clínicos y moleculares propios de la enfermedad y del tratamiento con Nusinersen, expresan el uso de fuentes de información con carácter científico a partir del uso de internet, aplicaciones, rastreo en bases de datos y revistas especializadas, además de la asistencia a eventos de alta calidad académica que les han

permitido establecer contacto con especialistas internacionales con gran reconocimiento y de los que refieren una gran vocación docente y de ayuda a personas afectadas por este tipo de patologías neuromusculares como él AME.

En el contexto local, ante situaciones clínicas de urgencia, sugieren intentar apoyarse en los expertos internacionales; sin embargo, puede afirmarse que el acceso a la información se enmarca principalmente en juntas médicas y contacto con expertos más cercanos que permiten analizar y contextualizar la evidencia disponible en fuentes bibliográficas, que en ocasiones es no concluyente o contradictoria, y merece procesos reflexivos colaborativos para su transferencia al contexto colombiano. Algunos expertos refirieron:

“Principalmente el internet y lo que tiene que ver, con esos motores y distintas aplicaciones... Adicionalmente, ... la revisión de forma prácticamente semanal, quizás las revistas en las cuales se manejan enfermedades neuromusculares...” (Esp2)

“Totalmente de acuerdo con esas fuentes bibliográficas... pero adicionalmente me gusta asistir de forma periódica a ciertos eventos de alta calidad académica a nivel neuromuscular”. (Esp1)

“...una cosa son los congresos, y ahí no se pueden las urgencias... Otra también de urgencia es reunirnos como junta y resolver la duda que se tenga, porque la literatura, aunque este a la disposición puede llegar a ser a veces contradictoria o simplemente incompleta la evidencia, entonces la reunión entre expertos locales...” (Esp3).

Tema 2: Necesidades de información sobre asuntos críticos del tratamiento de la AME

El acceso de los especialistas a la información disponible les ha permitido construir gran conocimiento al respecto y destacar la necesidad de superar concepciones tradicionales de la atención a los pacientes con AME, el cual se ha enfocado al cuidado paliativo, y que requiere reconocerla como una enfermedad potencialmente tratable, que debe ser detectada de manera temprana, para que los afectados reciban una atención oportuna. El desarrollo del grupo focal se dinamiza mucho ante este asunto, surgen múltiples perspectivas y puede señalarse que el principal asunto a socializar a los prescriptores es el relacionado con los criterios de inicio y suspensión del tratamiento con Nusinersen; no obstante la discusión que esto genera permite reconocer la necesidad de socializar con otros profesionales, por ejemplo a médicos generales y a pediatras, algunos asuntos que puedan ser clave para la detección temprana de la AME de modo que haya una remisión oportuna a los médicos especialistas en el manejo de AME y su tratamiento.

En segundo lugar y asociado a lo anterior, se encuentra la necesidad de proporcionar información con respecto a las escalas de valoración funcional a emplear y su adecuada interpretación, para determinar si un paciente es candidato o no al tratamiento con Nusinersen, o determinar cuándo suspender el medicamento, y especialmente porque existe mucha información circulante al respecto que puede influir en pacientes y cuidadores,

que requieren ser adecuadamente informados por el especialista encargado de la prescripción. Así mismo, los especialistas deben contar con información clara y precisa sobre la evaluación de los desenlaces clínicos y los tiempos tanto de dosis como en los que deben ser visibles los resultados esperados después de la administración del medicamento. En menor medida, refieren necesidad de información sobre los aspectos de seguridad.

Adicionalmente, algunos de los participantes hacen énfasis en la necesidad de que esta información sea presentada y que incluso la educación sobre estos temas sea para profesionales de múltiples niveles, promoviendo la detección temprana y la estandarización (unificación de criterios) incluso en zonas dispersas, de manera que los profesionales cuenten con conocimiento que favorezcan la atención oportuna previamente mencionada. Sin embargo, reconocen que esto representa un ideal difícilmente alcanzable. Algunos de los textos al respecto son:

“Entonces el cambio de chip, debe ir a nivel educativo global e implicar diferentes profesiones, no diría solamente medicina y las especialidades médicas, sino todas las asociadas como terapia respiratoria, terapia física, entonces ese cambio de chip debe estar a nivel educativo en forma global eso es una cosa que ayudar.” (Esp1)

“...una percepción desde el área de rehabilitación y desde al área de fisioterapia, creo que es importante como decía el doctor, a ese grupo de personas que van a prescribir el medicamento deben saber cómo se van a medir los desenlaces clínicos del impacto del medicamento. Hago referencia específicamente a conocer e identificar las escalas funcionales y lo más importante interpretarlas...”. (Esp4)

Tema 3: Medios y herramientas de difusión del documento: *“Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad”*

En línea con lo planteado en los temas anteriores y con lo comentado por los especialistas en el grupo focal, fue posible identificar diversas estrategias para socializar los asuntos críticos sobre el tratamiento con Nusinersen, dentro de las que se destacan el uso de gráficos, esquemas y árboles de decisiones que les ofrezcan criterios claros sobre el inicio/suspensión del tratamiento, y de una manera llamativa (caracteres grandes, color rojo) para dar a conocer las contraindicaciones o usos no permitidos y promover el uso racional del medicamento, no su uso masivo, lo cual genera preocupación en uno de los expertos. En cuanto a las dosis y tiempos de intervención sugieren el uso de líneas de tiempo que les faciliten la programación tanto de la dosis como del seguimiento. También mencionan el desarrollo de ayudas similares a las tablas que se emplean en reanimación cardiopulmonar.

De otra parte, pueden señalarse las ayudas audiovisuales como una ayuda de utilidad, que, pese a no resultar atractiva para algunos, puede contribuir al acceso a la información en profesionales que tengan este tipo de preferencias, por lo cual se recomienda el desarrollo de algunos videoclips. Así mismo, se menciona el webinar y aunque reconocen que existe saturación dado que por la pandemia por COVID-19, esta estrategia es la más común para

la socialización de contenidos académicos y científicos, es vista como interesante por la interacción inmediata para la resolución de inquietudes con expertos en otros lugares del país o del mundo, que además tiene el interés de difundir conocimiento y sensibilizar con respecto a las enfermedades neuromusculares. Además, afirman que, de realizarse, debe guardarse un soporte digital para que pueda compartirse con quienes no tengan la posibilidad de participar en su desarrollo en vivo, y pueden extraerse videoclips sobre asuntos concretos.

Otro asunto de gran relevancia, es que independientemente del tipo de material didáctico que se genere, este debe encontrarse disponible en formatos físicos y digitales que no requieran conexión a internet, para favorecer su difusión en zonas rurales dispersas; así mismo, debe garantizarse su acceso permanente, e incluso realizar seguimiento y evaluación de su uso e implementación.

Finalmente, otras estrategias que implicarían un mayor nivel de desarrollo, pero pueden resultar interesantes para los prescriptores y de modo especial para otros profesionales vinculados en la atención de pacientes con AME y que reciben este tratamiento, son los aplicativos en dispositivos móviles y cursos interactivos que les permitan profundizar en el conocimiento al respecto. Algunos expertos refirieron:

“De acuerdo con los flujogramas, además que es una estrategia que está en todos los estudios, los consensos, las revisiones... Lo otro es que de pronto dado que los lineamientos hablan de tiempos en meses también se pueden usar líneas de tiempo, es decir, por ejemplo, los tiempos de las dosis de carga requieren unos tiempos cronogramados a lo largo de todo un año, entonces una línea de tiempo que complemente el flujograma también estaría bien”. (Esp5)

“...mencionaste dos típicas que son videos y webinar, pero también hay que tener en cuenta los que hemos tenido más webinar puede ser contraproducente, pero tocará hacerlo porque el webinar finalmente... digamos que el problema es que hay que conectarse a cierta hora, la ventaja del video es que podría hacerse videos cortos que estén ahí permanentemente lo cual da la ventaja...”. (Esp3)

Tema 4: Necesidades de actualización

Aunque no fue abordado directamente a través del grupo focal, los especialistas mostraron su interés en la actualización continua del lineamiento, e incluso abrirlo a nuevas tecnologías, donde destacan el tamizaje neonatal, dado que vienen apareciendo más estudios al respecto.

Por otro lado, señalan la necesidad de generar lineamientos sobre tópicos relacionados con detección temprana, manejo sintomático, formas tardías y presentaciones asintomáticas de la enfermedad, sus características en otros grupos de edad, e incluso sobre tratamiento no farmacológico y neumológico, sobre los cuales deben establecerse criterios claros y socializarse con todos los profesionales implicados, incluso en los primeros niveles de

atención, aunque los temas de énfasis pueden ser diferenciales de acuerdo a las competencias de dichos profesionales. Algunos argumentos fueron:

“Yo quisiera dejar abierto eso a que si en este lineamiento considerarlo a futuro o debatirlo, por ejemplo, el uso de nuevas tecnologías o nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes asintomáticos en el contexto de desarrollo de un programa de tamizaje neonatal para esta patología”. (Esp1)

“...quiero hacer una observación porque veo que no está en el lineamiento o no contemplaron o puede que no esté al tanto, de neumología pediátrica una dificultad grande que tenemos con la falla ventilatoria, ustedes consideran cómo se va a evaluar la progresión de la parte respiratoria de estos pacientes y lo digo por lo que decía el doctor de cara a la suspensión del tratamiento”. (Esp4)

Con base en la información obtenida, se realizó una construcción preliminar de la estrategia de socialización, en la cual se priorizan los temas a socializar y las herramientas que pueden resultar clave. El aporte a la estrategia de socialización producto de este ejercicio se presenta en la Error! Reference source not found..



Tabla 1. Estrategia de socialización

SOCIALIZACIÓN LINEAMIENTOS NURSINERSEN – ESTRATEGIA DE COMUNICACIÓN				
Herramientas	Temas	Actor	Objetivos	Actividades
Un árbol de decisiones sobre los criterios de inicio del tratamiento.	Criterios de inicio/suspensión de tratamiento	Prescriptores y actores de la industria farmacéutica, la subdirección de enfermedades no transmisibles del MSPS, el INS, y otros profesionales de la salud -terapeutas físicas, enfermería-	Ofrecer información que contribuya a la comprensión y apropiación del lineamiento en cuanto a los criterios clave en la toma de decisiones del especialista para el inicio/suspensión de tratamiento (especialmente en cuanto a la edad y las escalas de valoración funcional).	<ul style="list-style-type: none"> - Reconocer que existe un núcleo de especialistas con formación e información actualizada sobre el lineamiento; sin embargo, los potenciales prescriptores y otros profesionales pueden no estar sensibilizados con respecto a la AME, sus manifestaciones clínicas, y tampoco con el tratamiento con Nusinersen. Por tanto, debe hacerse especial énfasis en los criterios de inicio/suspensión, así que los árboles de decisiones deben contar con información llamativa que invite al uso racional del medicamento. - Tener en cuenta que los especialistas comparten entre sí información, de manera que los tres <i>temas</i> deben socializarse en formatos que sean fácilmente accesibles para todos los profesionales potencialmente implicados en la atención de pacientes con AME y tratamiento con Nusinersen, de una manera tal que puedan compartirla entre ellos, especialmente en situaciones clínicas de urgencia. - Aunque no estén explícitos en el lineamiento, para los potenciales prescriptores y otros profesionales, sería importante sensibilizar sobre la AME, su detección temprana y sus implicaciones en la atención/cuidado especialmente en la administración del medicamento, los desenlaces esperados, cómo determinar posibles efectos adversos e intervenir ante ellos.
Un árbol de decisiones sobre los criterios de suspensión del tratamiento.			Orientar sobre las dosis y tiempos de administración del tratamiento, así como en los desenlaces clínicos esperados y en su evaluación.	
Un videoclip sobre los criterios de inicio/suspensión del tratamiento.				
Una línea de tiempo que refleje los hitos en la administración del tratamiento.	Hitos en el tratamiento			
Una infografía sobre los aspectos de seguridad del tratamiento (efectos adversos).				
Un videoclip sobre los aspectos de seguridad (eventos adversos).	Seguridad del tratamiento (Efectos adversos)			
Un webinar que resuma los tres temas (de aquí podrían extraerse fragmentos para los videoclips)			Proporcionar información sobre signos y síntomas clave que denoten que el paciente puede estar desarrollando un evento adverso.	
Las herramientas deben estar disponibles en formato digital de acceso rápido.				

4.2. Actualización de la evidencia del lineamiento

4.2.1. Búsqueda y síntesis de la literatura

Un total de 446 referencias fueron identificadas, 442 referencias a través de bases electrónicas y 4 referencias a partir de métodos complementarios de búsqueda (Tabla 2), de los cuales posterior a la eliminación de duplicados se obtuvieron 215 referencias que fueron tamizadas por un revisor a través de la lectura de los títulos y resúmenes, y un segundo revisor evaluó los excluidos para evitar perder documentos de interés, seleccionando un total de 60 referencias de las cuales se excluyeron 27 y se obtuvieron 33 como insumo para la actualización de la evidencia.

Adicionalmente, se consultó la página web del INVIMA, con el objetivo de verificar la indicación del registro sanitario, encontrándose que la Sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos – SEMNNIM de esta institución expidió el acta No. 20 de 2020 de la sesión extraordinaria realizada el viernes 16 de octubre de 2020, que emitió concepto relacionado con dos solicitudes: 1. De Famecolombia con fecha de solicitud del 11 de septiembre para aclarar el alcance del grupo etario de con indicación de uso de Nusinersen (10), y 2, por parte de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud del MSPS con fecha de solicitud del 14 de octubre de 2020 para aclaración del alcance del grupo etario en la indicación del medicamento de referencia cuyo concepto fue:

“CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que en relación con el grupo etario para el medicamento Nusinersen, el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.7.4 ratifica lo conceptuado en el Acta No. 15 de 2019 numeral 3.8.8 en el sentido de incluir niños hasta 6 años de edad, es decir que no hayan cumplido los 7 años”

El detalle de este concepto se puede revisar en el **Anexo 4** o en la página del INVIMA: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/1675737/Acta+No.+20+de+2020+SEMNNIMB.pdf>

El detalle y proceso de tamización y selección de documentos se presentan en el diagrama PRISMA (**Anexo 5**).

Tabla 2. Bitácora de búsqueda

Reporte de búsqueda electrónica No.1	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	MEDLINE
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	29/10/2020
Rango de fecha de búsqueda	Último año
Restricciones de lenguaje	no
Otros límites	no
Estrategia de búsqueda (resultados)	Nusinersen [Title/Abstract]
Referencias identificadas	132

Búsqueda electrónica No.2



Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	29/10/2020
Rango de fecha de búsqueda	Último año
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 nusinersen:ti,ab,kw 637 #2 #1 AND 2020:py 190
Referencias identificadas	190

Reporte de búsqueda electrónica No.3	
Tipo de búsqueda	No sistemática
Base de datos	Google académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	29/10/2020
Rango de fecha de búsqueda	Último año
Restricciones de lenguaje	Español, inglés, portugués
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	allintitle: "Nusinersen"
Referencias identificadas	121

Reporte de búsqueda electrónica No.4	
Tipo de búsqueda	Sistemática
Base de datos	Cochrane library
Plataforma	Cochrane library
Fecha de búsqueda	29/10/2020
Rango de fecha de búsqueda	Último año
Restricciones de lenguaje	no
Otros límites	no
Estrategia de búsqueda (resultados)	Nusinersen
Referencias identificadas	9 ensayos clínicos 2 revisiones sistemáticas

Reporte de búsqueda electrónica No.5	
Tipo de búsqueda	No sistemática
Base de datos	Organismos desarrolladores y compiladores de GPC y evaluación de tecnologías
Plataforma	Página web de cada organismo
Fecha de búsqueda	29/10/2020
Rango de fecha de búsqueda	NA
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Nusinersen y/o atrofia muscular espinal buscadas en: <ul style="list-style-type: none"> National Guideline Clearinghouse (NGC) http://www.guideline.gov/index.aspx Guidelines International Network (GIN) http://www.g-i-n.net/gin New Zealand Guidelines Group (NZGG) http://www.health.govt.nz/ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) https://www.sign.ac.uk/search-results Ministerio de Salud y Protección Social - IETS http://www.iets.org.co/ GuíaSalud https://portal.guiasalud.es/ Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) https://www.gob.mx/busqueda?utf8=%E2%9C%93



	<ul style="list-style-type: none"> GuíaSalud https://portal.guiasalud.es/ The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) https://www.nice.org.uk/ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) https://www.cadth.ca/
Referencias identificadas	2

Reporte de búsqueda electrónica No.6	
Tipo de búsqueda	No sistemática
Base de datos	Agencias regulatorias
Plataforma	Página web de cada agencia
Fecha de búsqueda	25/10/2020
Rango de fecha de búsqueda	NA
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	Nusinersen <ul style="list-style-type: none"> U.S. Food and Drug Administration (FDA) https://www.fda.gov/ European Medicines Agency (EMA) https://www.ema.europa.eu/en Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) https://www.invima.gov.co/ VigiAccess http://www.vigiaccess.org/ Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html
Referencias identificadas	0

4.2.2. Tamización de referencias, selección de documentos, extracción de información y evaluación de calidad metodológica

La extracción de la información la realizaron dos revisores (SC y LF) a partir de las publicaciones originales de los documentos seleccionados. Dado el tipo de información extraída se usó una tabla para extracción de las principales características de los estudios y si los resultados impactaban o no en cambios en los lineamientos actuales.

La valoración de calidad metodológica se realizó solo en los estudios que representaban información diferente o nueva respecto a la ya contenida en los lineamientos actuales, evaluando así 1 RLS (11) con alto riesgo de sesgo, que abordó la revisión de 2 estudios para inicio de terapia en pacientes presintomáticos, 1 reporte interino de un ensayo clínico NURTURE (12), con un riesgo de sesgo serio debido a no ser un estudio comparativo, no existir cegamiento o aleatorización y tener un reducido tamaño de muestra, que aborda el inicio de terapia en pacientes presintomáticos, 4 estudios observacionales; 1 transversal (13) y 3 longitudinales (14–16), con riesgo de sesgos asociados a no controlar los posibles confusores, cuyos enfoques estuvieron dirigidos a evaluar el uso de apoyo imagenológico como la fluoroscopia para la administración del Nusinersen, inicio de la terapia en pacientes presintomáticos y determinación de la estabilidad motora como variable de éxito en el manejo. Finalmente, 4 series de casos (17–20) que abordaron aspectos relacionados con la administración del medicamento con ayudas imagenológicas y la técnica anestésica individualizada. El detalle de la evaluación de calidad metodológica se presenta en el **Anexo 6**. El resultado de la evidencia seleccionada analizada se presenta en la Tabla 3.



Tabla 3. Documentos incluidos en la actualización de evidencia

Autor/Año	Tipo de estudio	Resumen	Observaciones	Calidad metodológica global
Revisiones sistemáticas de la literatura				
1. Albrechtsen S et al 2020(11)	Revisión sistemática	<p>Se identificaron 658 artículos y se incluyeron 13 de ellos (dos ensayos controlados aleatorios y 11 estudios de cohorte).</p> <p>Nusinersen aumentó la supervivencia sin soporte respiratorio permanente en la AME tipo 1 y aumentó desarrollo de la función motora en los tipos 1-3. Tratamiento con Nusinersen antes del inicio de los síntomas en niños con AME presintomática produjo un desarrollo motor casi normal. Hasta ahora, Nusinersen tiene seguridad. Mínimas preocupaciones principalmente relacionadas con la punción lumbar. Nusinersen aumentó la supervivencia sin soporte ventilatorio permanente en niños con AME tipo 1. Las mejoras en la AME de tipo 2 y 3 fueron menos evidentes. Se observaron mejores resultados en niños pequeños con una enfermedad de corta duración, especialmente en niños que reciben Nusinersen antes de la aparición de los síntomas. En recién nacidos la detección de AME puede facilitar el tratamiento presintomático con modificación de empalme (Nusinersen, risdiplam) o terapia de implantación genética (AVXS-101, zolgensma).</p>	Pregunta 1 Inicio de manejo en pacientes pre sintomáticos	Riesgo sesgo RSL: ALTO
2. Wadman RI et al 2020 (21).	Revisión sistemática de la literatura y meta análisis (Cochrane)	Revisión sistemática de la literatura publicada por Cochrane con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de terapias farmacológicas para disminuir o parar la progresión de la AME tipo I. Con respecto al Nusinersen, se identificaron dos ensayos clínicos (incluidos en el lineamiento). Los resultados agrupados, mostraron mejoría en el tratamiento en el HINE-2, menor requerimiento de ventilación prolongada, muerte, desarrollo motor. No eventos adversos se presentaron con similar frecuencia en el control y la intervención.	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
3. Wadman, R et al (2020) (22)	Revisión sistemática y meta análisis (Cochrane)	Esta es una actualización de una revisión publicada por primera vez en 2009 y actualizada anteriormente en 2011. Los autores concluyen que Nusinersen mejora la función motora en la AME tipo II, según evidencia de certeza moderada. La creatina, gabapentina, hidroxiurea, fenilbutirato, ácido valproico y la combinación de ácido valproico y ALC probablemente no tengan un efecto clínicamente importante sobre la función motora en la AME de tipos II o III (o ambos) según la evidencia de certeza baja, y la olesoxima y la somatropina también pueden tener poco o	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.



		ningún efecto clínicamente importante, pero la evidencia fue de certeza muy baja. Un ensayo de TRH no midió la función motora.		
4. Christopher Freige, Suzanne McCormack 2020 (23)	Revisión sistemática de la literatura- CADTH	<p>El objetivo de esa respuesta rápida fue proporcionar un resumen revisado por pares con evaluación de la evidencia reciente sobre la eficacia clínica de Nusinersen para el tratamiento de pacientes adultos y adolescentes con AME mayores de 12 años.</p> <p>En este informe se incluyeron cinco estudios descriptivos observacionales. Cuatro de los estudios observacionales incluidos tenían tamaños de muestra relativamente pequeños que iban desde seis pacientes hasta 19 pacientes. Uno de los estudios observacionales tuvo un tamaño de muestra mayor (un total de 172 pacientes inscritos), pero solo proporcionó un análisis en el mes 14 para 57 pacientes. En general, estos estudios indicaron que las mejoras se reflejaron en la puntuación ampliada de la escala motora funcional de Hammersmith, en menor medida en la puntuación revisada del módulo de extremidades superiores, y puntuaciones mixtas de mejoras, estabilización y disminución en la prueba de caminata de 6 minutos en todos los estudios. La seguridad se informó en dos de los estudios incluidos con tres eventos registrados como graves.</p> <p>Las limitaciones de la evidencia disponible giran en torno al diseño del estudio y los datos faltantes. El diseño del estudio (observacional y no controlado) evita que se haga cualquier tipo de inferencia estadística a partir de las muestras generalmente pequeñas dentro de los estudios. Además, es probable que varios sesgos hayan tenido un efecto a favor de Nusinersen, incluidos: sesgo de selección, sesgo de expectativa y sesgo de deserción. La revisión no puede responder a la pregunta de la efectividad clínica de Nusinersen en pacientes adolescentes y adultos con AME debido a las limitaciones significativas de los estudios incluidos. Los autores concluyen que la evidencia incluida sirve como información exploratoria para la formulación de una hipótesis científica que se probará dentro de un diseño de estudio de ensayo clínico controlado.</p>	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
Autor/Año	Tipo de estudio	Resumen	Observaciones	
Revisiones narrativas				
5. Waldrop MA, Elsheikh BH 2020(24)	Revisión narrativa	La revisión se ocupa el tratamiento presintomático y el uso de terapias (incluida el Nusinersen) en etapas tempranas de la enfermedad, haciendo énfasis en el tamizaje neonatal.	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.



		En la búsqueda por bola de nieve se encontraron referencias de importancia, sobre todo en experiencias relacionadas con el manejo de Nusinersen en adultos y niños mayores de 12 años.		
6.Messina, S & Sframeli, M 2020 (25).	Revisión narrativa	La atrofia muscular espinal (AME) es una de las enfermedades autosómicas recesivas más comunes con debilidad progresiva de los músculos esqueléticos y respiratorios, lo que conduce a una discapacidad significativa. Se han obtenido resultados alentadores de los ensayos clínicos de fase II y III, se espera que otras opciones terapéuticas entren pronto en la práctica clínica. Sin embargo, la disponibilidad de enfoques efectivos ha planteado problemas éticos, médicos y financieros que se enfrentan habitualmente por la comunidad SMA. Esta revisión cubre los datos disponibles y los nuevos desafíos de SMA estrategias terapéuticas.	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
7.Jędrzejowska, M & Kostera-Pruszczyk, A. 2020. (26)	Revisión narrativa	La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva con un rasgo de herencia autosómico recesivo y una gran variabilidad de su curso clínico, desde el tipo congénito letal (AME0) hasta la forma de inicio en el adulto (AME4). La enfermedad está asociada con una deficiencia de la proteína SMN, que está codificada por dos genes SMN1 y SMN2. Los síntomas clínicos dependen de mutaciones en el gen SMN1. El número de copias del gen SMN2 similar al gemelo, que produce pequeñas cantidades de proteína SMN, es el principal modificador del fenotipo, que determina la gravedad clínica de la enfermedad. Hasta hace poco, se consideraba que las neuronas motoras de la médula espinal sufrían una pérdida selectiva. Estudios recientes han demostrado el papel de la proteína SMN en varios procesos celulares y el carácter multisistémico de la AME aumenta la conciencia de la necesidad de mejorar el nivel de atención al paciente y el diagnóstico temprano (cribado neonatal). Muchas preguntas (por ejemplo, fenotipos emergentes, terapias combinadas, administración sistémica versus intratecal, consecuencias a largo plazo y complicaciones de la terapia) requerirán más estudios y observaciones.	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
8.Smeriglio P et al 2020 (27).	Revisión narrativa	La atrofia muscular espinal (AME) se clasifica actualmente en cinco subtipos diferentes, desde el más grave (tipo 0) al más leve (tipo 4) según la edad de inicio, la mejor función motora lograda y el número de copias del gen <i>SMN2</i> . Los dos tratamientos aprobados recientemente para pacientes con AME revolucionaron su calidad de vida y sus perspectivas. Sin embargo, tras el tratamiento con Nusinersen, la terapia administrada más ampliamente hasta la fecha, se observó un alto grado de variabilidad en la respuesta terapéutica en pacientes adultos con AME. Estos datos, junto con la falta de información sobre la	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.



		historia natural y el amplio espectro de fenotipos de enfermedades, sugieren que se necesitan más esfuerzos para desarrollar enfoques de medicina de precisión para todos los pacientes con AME. Se consolidaron los métodos actuales para la evaluación funcional de pacientes adultos con AME tratados con Nusinersen. Se describen los cambios moleculares que sustentan la heterogeneidad de la enfermedad.		
9.Hagenacker, T et al (2019) (28).	Guía - recomendaciones	<p>Con Nusinersen, un primer tratamiento causal para la atrofia muscular espinal (AME) asociada a 5q está disponible en Europa desde 2017. Los datos del mundo real de los centros clínicos neuromusculares en Alemania muestran cada vez más un beneficio terapéutico de Nusinersen también en pacientes adultos con AME de ambos sexos, en muchos casos, se logran mejoras relevantes o al menos una estabilización de las funciones motoras, lo que puede conducir a una mayor autonomía en las actividades de la vida diaria y a una mejor calidad de vida.</p> <p>Incluso en pacientes con deformidades espinales graves, la aplicación intratecal suele ser factible y segura utilizando modalidades de imagen. La evaluación sistemática periódica del estado motor con instrumentos validados es crucial para un seguimiento adecuado de los efectos terapéuticos.</p> <p>La documentación en los registros de SMA permite el desarrollo sistemático de una base de datos para un mayor desarrollo de este novedoso paradigma de tratamiento.</p>	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
Autor/Año	Tipo de estudio	Resumen	Observaciones	
Ensayos clínicos				
10.De Vivo DC et al 2019 (12).	Ensayo clínico, fase II (Reporte interino)	<p>Ensayo clínico de un solo brazo para manejo de paciente pre sintomáticos con Nusinersen. Se incluyeron 25 participantes con inicio de tratamiento menor a las 6 semanas. La mediana de la edad a la primera dosis fue de 22.0 días. La media de seguimiento al corte de datos fue de 34.8 meses. Al final del análisis interino, ninguno de los 25 participante falleció o requirió ventilación permanente. El 16% de los pacientes (con dos copias de SMN2) utilizaron intervención respiratoria mayor a 6h por día de manera continua por más de 7 días, todos durante un episodio agudo y reversible. Todos los participantes alcanzaron los logros motores de sentarse sin apoyo, 21/25 dentro de la ventana establecida como la edad normal. El puntaje con el CHOP INTENT se mantuvo estable. La proporción de pacientes con síntomas a los 13 meses fue de 0.67 (95% CI 0.39 – 0.87, 10/15). y 0.47 a los 24 meses (95% CI 0.22-0.73 7/15). El 100% de los pacientes presentaron eventos adversos leves o moderados, sin embargo, no se consideró ningún evento relacionado con la droga de estudio (8/25</p>	Pregunta 1 Inicio de manejo en pacientes pre sintomáticos	Análisis interino del estudio Nurture a 2.9 años, se espera que se termine el estudio (2025) para valorar de manera global su calidad y la certeza en los resultados.



		se consideraron posiblemente relacionados, 32% resolvieron a pesar de la continuación del tratamiento).		
Autor/Año	Tipo de estudio	Resumen	Observaciones	
Estudios observacionales				
11.Veerapandiyan et al 2020 (29).	Estudio descriptivo de corte transversal	Descripción retrospectiva de las características demográficas y variables funcionales luego del seguimiento de 12 pacientes tratados con Nusinersen. Se reporta como estudio retrospectivo de corte transversal, sin embargo, se trata de una serie de casos. Como hallazgos de importancia, se observó estabilidad (6/9) o mejoría (3/9) en todos los pacientes, no se reportó deterioro funcional durante el periodo de seguimiento. Ningún paciente ha descontinuado el tratamiento. No se realizó análisis estadístico específico.	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
12.Sansone VA et al 2020 (15).	Estudio descriptivo de cohorte longitudinal	Estudio que evalúa los requerimientos ventilatorios en pacientes tratados con Nusinersen. Los resultados mostraron que la mayoría de los pacientes se mantuvieron estables (84/109) y más del 80% de los pacientes tratados <2 años sobrevivieron, así como que no requirieron traqueostomía y ventilación no invasiva por más de ≤16 horas.	Pregunta 5 Los resultados de estabilidad con Nusinersen, pueden sugerir éxito terapéutico.	Herramienta del Joanna Briggs Institute para evaluación de riesgo de sesgos en estudios de corte transversal Resultado 6/8 respuestas positivas.
13.Weaver JJ et al 2020 (13).	Estudio descriptivo de corte transversal	Se incluyeron 200 punciones consecutivas en 28 pacientes con AME de inicio intermedio y tardío a través de técnica transforaminal debido a anatomía espinal compleja usando guía fluoroscópica. Se obtuvo éxito técnico en el 100% de las punciones y éxito a la primera punción en el 97% y en la segunda punción en el 3%. La media de tiempo de fluoroscopia fue de 1.7+- 1.6 min con una exposición a radiación de 74.5 +-161.3	Pregunta 1 Evaluar la posibilidad de incluir en el lineamiento la opción de utilizar de técnicas imagenológicas como la fluoroscopia como ejemplo de medio de asistencia para la administración del medicamento en pacientes con escoliosis y cirugía de fusión espinal.	Herramienta del Joanna Briggs Institute para evaluación de riesgo de sesgos en estudios de corte transversal Resultado 6/8 respuestas positivas.
14.Aguerre V et al 2020 (30).	Estudio de corte transversal retrospectivo	Estudio de corte transversal retrospectivo con el seguimiento de pacientes con SMA en Argentina. Se incluyeron 59 pacientes con un promedio de inicio de síntomas de 5.8 meses y 13.8 meses en tipo 1B y 1C. Los pacientes con soporte ventilatorio tuvieron mayor supervivencia.	No contempla cambios a los lineamientos.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
15.Chacko A et al 2020(14).	Estudio prospectivo de corte longitudinal	Estudio prospectivo de corte longitudinal para evaluar el cambio en la función respiratoria en pacientes con AME tratados con Nusinersen. El estudio incluyó 31 pacientes se demostró estabilidad durante el primer año.	Pregunta 5 Estabilidad respiratoria como variable de éxito en el manejo.	Herramienta del Joanna Briggs Institute para evaluación de riesgo de sesgos en estudios de corte transversal



				Resultado 6/8 respuestas positivas.
16.Hagenacker et al 2020 (31)	Estudio observacional longitudinal	<p>El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de Nusinersen en adultos con atrofia muscular espinal 5q espinal.</p> <p>Se realizó un estudio de cohorte observacional en diez centros clínicos académicos en Alemania. Pacientes con atrofia muscular espinal 5q confirmada genéticamente (edad 16-65 años) con una delección homocigótica de los exones 7, 8 o ambos, o con mutaciones heterocigotas compuestas fueron elegibles para la inclusión y recibieron tratamiento con Nusinersen por un tiempo mínimo de tratamiento de 6 meses hasta un seguimiento de hasta 14 meses. 124 pacientes (89%) se incluyeron en el análisis de 6 meses, 92 (66%) en el análisis de 10 meses y 57 (41%) en el análisis de 14 meses; Se excluyó de estos análisis a los pacientes con puntuaciones HFMSE iniciales faltantes. La puntuación media del HFMSE aumentó significativamente en comparación con el valor inicial a los 6 meses (diferencia media 1,73 [IC del 95% 1,05–2,41], $p < 0 \cdot 0001$), 10 meses (2,58 [1,76–3 \cdot 39], $p < 0 \cdot 0001$) y 14 meses (3,12 [2 \cdot 06 –4 \cdot 19], $p < 0 \cdot 0001$). Se observaron mejoras clínicamente significativas (aumento ≥ 3 puntos) en las puntuaciones HFMSE en 35 (28%) de 124 pacientes en 6 meses, 33 (35%) de 92 a los 10 meses y 23 (40%) de 57 a los 14 meses. Los efectos adversos entre 173 pacientes fueron dolor de cabeza (61 [35%]), dolor de espalda (38 [22%]) y náuseas (19 [11%]). No se informaron eventos adversos graves.</p>	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
17.Audic F et al 2020 (32).	Estudio observacional	<p>Se realizó un estudio observacional estudiando los datos de 204 pacientes con AME (tipo 1 o 2) que fueron retrospectivamente recopilados de los 23 centros franceses de enfermedades neuromusculares. Ciento veintitrés - 123 pacientes habían sido tratados durante al menos 1 año y fueron incluidos, 34 de los cuales fueron clasificados como tipo 1 (10 como tipo 1a / y 24 como tipo 1c) y 89 como tipo 2. Supervivencia motora Neurona 2 (SMN2) estaban disponibles los números de copia para todos menos 6 pacientes. Los pacientes menores de 2 años ($n = 30$), tenían puntuaciones HINE-2 significativamente más altas en el año 1 que al inicio del tratamiento, pero utilizaron más soporte nutricional y ventilatorio. Los 68 pacientes mayores de 2 años evaluados con la prueba de medición de la función motora obtuvieron puntuaciones generales significativamente más altas después de 1 año, lo que indica que su función motora había mejorado. Las puntuaciones fueron más altas en las partes de función motora axial y proximal (D2) y función motora distal (D3) de la escala MFM, pero no hubo diferencias significativas para las puntuaciones de pie y de</p>	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.



		transferencia (D1). Ningún niño de ninguno de los dos grupos logró caminar.		
18. Szabó L et al 2020 (33).	Estudio retrospectivo de corte longitudinal	Los datos se recopilaron retrospectivamente en todos los tipos de pacientes con AME (tipo 1-3) que comenzaron el tratamiento con nusinersen en Hungría entre abril de 2018 y diciembre de 2019. Las funciones motoras se evaluaron al inicio del estudio, en la cuarta y todas las inyecciones posteriores. Para el 31 de diciembre de 2019, se inició la terapia con Nusinersen en 54 pacientes en cualquiera de los dos centros de tratamiento húngaros. La edad media de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 6,3 años (\pm 5,4 rango 0,4-17,9). 13 pacientes son tipo 1 (media $0,78 \pm 0,27$, rango 0,4-1,5 años), 21 pacientes son tipo 2 (media $4,5 \pm 3,3$, rango 1,3-12 años), 23 pacientes son tipo 3 (media $10,9 \pm 5,2$, rango 2,9- 17,9 años). Catorce pacientes tenían escoliosis grave, cuatro de ellos se sometieron a una cirugía de estabilización de la columna. Durante el período de estudio, se administraron 340 inyecciones sin que surgieran nuevos problemas de seguridad. Los datos de 38 pacientes, que habían completado los primeros seis tratamientos, se incluyeron en el análisis estadístico final. La función motora ha mejorado en la mayoría de los niños. En la visita del día 307, en promedio, se midió una mejora de $14,9 (\pm 5,1)$ puntos en la escala CHOP INTEND en pacientes de tipo 1 ($p = 0,016$). Todos los pacientes con AME tipo 1 que realizaron la evaluación motora (7/10) han mejorado en más de cuatro (7-21) puntos. Con respecto a los pacientes de tipo 2, un aumento de 7.2 (rango -2-17) puntos desde el inicio ($p < 0.001$) en la Escala de Motor Funcional Expandida de Hammersmith (HFMSE) y aumento de 4.3 (rango: 2-9) ($p = 0.031$) se encontraron en miembro superior (RULM). La distancia de la prueba de caminata de 6 min también aumentó en promedio 33,9 m (rango -16 - 106), en pacientes con tipo 3.	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
19. Özütemiz C et al 2020 (34)	Estudio transversal retrospectivo	Se realizó un análisis de todas las inyecciones de Nusinersen entre febrero de 2017 y septiembre de 2018 de manera retrospectiva. Se incluyeron 52 pacientes con una media de edad 25.5 años con un total de 265 administraciones del medicamento. El 77.9% fue realizada con anestesia local, 9.4% con sedación moderada y 31 8.6% con anestesia general. Se realizaron 65 punciones guiadas por TAC. 106 guiadas por fluoroscopia y el 83 con la técnica convencional. Tres pacientes tuvieron un dispositivo de reservorio intratecal, pero uno de ellos desarrolló meningitis subsecuente.	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
20. Bonanno et al 2020 (35).	Estudio de cohorte	En este documento se analiza la expresión de miR-133a, -133b, -206 y -1, en el suero de 21 pacientes con AME infantil al inicio del estudio y después de 6 meses de tratamiento con Nusinersen, y	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.



		los datos moleculares correlacionados con la respuesta a la terapia evaluada por la Escala de Motor Funcional de Hammersmith (HFMSE). Los resultados demuestran que los niveles serológicos de myomiR disminuyen durante el curso de la enfermedad con el tratamiento con Nusinersen. En particular, la reducción de miR-133a predijo la respuesta de los pacientes a la terapia. Los hallazgos identifican myomiRs como biomarcadores potenciales para monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta terapéutica en pacientes con AME.		
21. Flotats-Bastardas, et al 2020 (36).	Observacional Descriptivo	La aplicación a través de una entrada subcutánea conectada a un catéter intratecal permanente se ha propuesto como una alternativa para pacientes con escoliosis severa, fusión espinal o comorbilidades, lo que hace que las punciones interlaminares seriadas sean complicadas y arriesgadas. Dado que la experiencia con esta técnica es escasa y faltan datos de seguimiento, en este documento se evalúa la viabilidad, seguridad y tolerabilidad de este enfoque en ocho pacientes con AME II / AME III que recibieron Nusinersen en un estudio multicéntrico. La mediana de edad en el momento de la implantación del puerto de entrada subcutánea fue de 21 años (rango: 10-30 años) y la mediana del tiempo de seguimiento a partir de entonces fue de 19 meses (rango: 7-24 meses). En ninguno de los pacientes se observaron más complicaciones como infección, dislocación, torcedura u obstrucción del puerto de entrada. Estos hallazgos sugieren que la aplicación a través de un puerto subcutáneo intratecal y un sistema de catéter representa una opción segura y factible para el tratamiento con Nusinersen en sujetos con AME. Sin embargo, para detectar eventos adversos raros, se justifica un seguimiento a más largo plazo en una cohorte de estudio más grande.	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
22. Jacobson J, et al 2019 (37).	Estudio de cohorte	Los pacientes con atrofia muscular espinal a menudo tienen una fusión ósea interlaminar completa, lo que impide la punción lumbar mediante el abordaje interlaminar estándar. Se desarrolló una nueva variación coaxial con aguja curva de punción lumbar transforaminal guiada por fluoroscopia para inyecciones intratecales en esta población de pacientes. Entre octubre de 2017 y noviembre de 2018, se realizaron 59 punciones lumbares transforaminales consecutivas con esta técnica en 12 pacientes con atrofia muscular espinal para inyección intratecal de Nusinersen, con una tasa de éxito técnico del 100% y sin necesidad de punciones C1-2. Se produjo una complicación importante, consistente en un dolor de cabeza posterior a la punción dural, que requirió un parche de sangre epidural transforaminal terapéutico. Ocurrieron dos complicaciones menores, ambas relacionadas con la punción inadvertida de una rama arterial muscular dorsal, sin secuelas clínicas. Un abordaje	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.



		transforaminal con aguja curva guiado por fluoroscopia es una técnica eficaz para la punción lumbar en casos difíciles, como en esta cohorte de pacientes con atrofia muscular espinal y fusión ósea interlaminar completa sometido a inyecciones intratecales de Nusinersen.		
23. Veiga-Canuto, D et al 2020 (38).	Observacional	El objetivo del estudio fue describir los resultados de la punción lumbar guiada por ecografía para la administración de Nusinersen en pacientes con atrofia muscular espinal con espinas complejas. Método: dieciocho pacientes con AME (5 niños, 5 adolescentes y 8 adultos) con escoliosis grave o espondilodosis fueron evaluados para la punción lumbar guiada por ecografía. Doce pacientes se habían sometido a instrumentación espinal (9 varillas de crecimiento y 3 fusión espinal) mientras que seis mostraron escoliosis severa. El éxito se logró en 91/94 intentos (96,8%), en 14/18 pacientes (77,8%), incluyendo el 100% de niños y adolescentes y el 50% de pacientes adultos.	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
24. Weng, W et al 2020 (16).	Observacional	El objetivo del estudio fue evaluar la importancia del potencial de acción motora compuesta (CMAP) en pacientes identificados a través de un programa de detección de recién nacidos. En 2014, se inició un programa de cribado de recién nacidos a gran escala para la AME en Taiwán. Los pacientes tuvieron acceso al tratamiento a través de ensayos clínicos o programas de uso ampliado. Los pacientes sintomáticos fueron evaluados con regularidad, incluidos los exámenes CMAP. Entre 364.000 recién nacidos examinados, 21 fueron diagnosticados con AME. La incidencia de AME fue de alrededor de 1 en 17.000 nacidos vivos, y el 70% desarrolló AME tipo 1. Todos los bebés con dos copias de SMN2 presentaron síntomas antes del primer mes de edad. Se dispuso de amplitudes de CMAP de 12 recién nacidos, incluidos 6 que posteriormente fueron tratados con Nusinersen. Se identificó rápida disminución de la amplitud de CMAP como predictor temprano de la aparición de síntomas. Este estudio demostró prospectivamente la incidencia de AME y sus tipos. Con base en los resultados, se resalta la importancia de la amplitud del CMAP antes del tratamiento y la rápida reversión de la amplitud del CMAP posterior al tratamiento con respecto a la presentación de la enfermedad y también a los resultados del tratamiento.	Pregunta 1 Evalúa la posibilidad del inicio del manejo en pacientes presintomáticos.	Herramienta del Joanna Briggs Institute para evaluación de riesgo de sesgos en estudios de corte transversal Resultado 6/8 respuestas positivas.
25. Mendonça, et al 2020 (39).	Estudio observacional	El objetivo del estudio fue la evaluación de Nusinersen, un oligonucleótido antisentido, en la función motora en pacientes con AME de tipos 2 y 3, medidos por las escalas HSMFSE o CHOP-INTEND, en pacientes con AME de tipos 2 y 3, en comparación con pacientes no tratados, durante al menos 24 meses. En 30 pacientes con AME de tipos 2 y 3 (edad media: 10,6 años; 14 con AME tipo 2) bajo tratamiento con Nusinersen, el cambio medio en las puntuaciones HFMSE fue de +1,47 puntos (DE = 0,4) y +1,60	No contempla cambios al lineamiento	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.



		puntos (DE = 0,6) después de 12 y 24 meses de tratamiento, respectivamente. Por el contrario, el grupo control (N = 37) (edad media: 10,2 años; 20 con AME tipo 2) presentó un cambio medio de -1,71 puntos (DE = 0,02) y -3,93 puntos (DE = 0,55) a los 12 y 24 meses de seguimiento, respectivamente. Los pacientes más graves (N = 11) mostraron un cambio de +2,37 (DE = 1,13) en la escala CHOP-INTEND después de 12 meses de seguimiento. La duración de la enfermedad al inicio del tratamiento fue el principal predictor de mejoría funcional. A pesar de la ganancia funcional y la estabilización motora, el tratamiento con Nusinersen no previno la progresión de la escoliosis.		
26. Lavie M et al 2020 (40).	Estudio observacional descriptivo	Informe sobre experiencia de pacientes con SMA1 tratados con Nusinersen. Los datos de los pacientes con AME1 tratados con Nusinersen se recopilaron prospectivamente entre 1 / 2017-1 / 2020. Se evaluaron veinte pacientes con SMA1 antes y después de 2 años del tratamiento con Nusinersen, que se inició a una edad media de 13,5 meses (rango 1-184). Al inicio del estudio, 16 pacientes usaban ventilación asistida, ocho no invasiva y ocho invasiva. Doce pacientes estaban usando ventilación permanente y cuatro ventilaciones parciales. Después de 2 años de tratamiento, no hubo cambios en la asistencia respiratoria entre los pacientes ventilados. Los cuatro pacientes que no tenían soporte respiratorio al inicio del estudio requirieron el inicio de ventilación asistida durante el período de estudio. Los 20 pacientes utilizaron MIE después de 2 años de tratamiento. Dos pacientes murieron por insuficiencia respiratoria aguda y uno sufrió una lesión cerebral grave. Cuatro pacientes tenían atelectasia crónica y / o recurrente.	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
27. Castiglioni C, et al 2020 (41).	Estudio observacional descriptivo	Se desarrolló un protocolo clínico integral para monitorear la eficacia del tratamiento y evaluar los datos de resultados a pacientes chilenos tratados y proporcionar datos a la comunidad chilena de AME. Una evaluación postratamiento considera visita clínica y exploración repetidas a los 6 y 12 meses después de la dosis inicial y dos veces al año después, junto con escalas motoras funcionales, espirometría y CMAP. Se incluyeron 36 pacientes, 32 han iniciado tratamiento entre noviembre de 2018 y enero de 2020, 4 pacientes inician tratamiento en 2017 en EE. UU. Y se transfieren para ser tratados localmente. Se incluyeron 12 SMA tipo-1 (edad 5.1 + 2.9 años, rango 1-9), 16 SMA tipo-2 (edad 10.9 + 8.4 años, rango 2-36) y 8 pts. SMA tipo-3 (edad 13.1 + 8.3 años, rango 2-26). Todos menos 1 paciente con AME tipo 1 tienen una traqueotomía. 12 pacientes se sometieron a cirugía previa de escoliosis. Se ha realizado un total de 201 dosis intratecales. Las inyecciones intratecales repetidas han sido bien toleradas, cefalea en 27 pacientes, 1 paciente requirió hospitalización y suero intravenoso después de vómitos repetidos. La puntuación de la	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.



		escala CHOPINTEND basal en la AME tipo 1 tuvo un promedio de 13/64 + 11,26. El protocolo de seguimiento fue aceptado y seguido por los pacientes.		
28.Cordts I et al. 2020 (17).	Serie de casos	Estudio de serie de casos donde se realizó aplicación de Nusinersen a pacientes con escoliosis con punción lumbar guiada por tomografía computarizada. Se siguieron 52 procedimientos en 11 pacientes. Se requirió de dos intentos en dos pacientes, en el resto de los pacientes no se requirieron intentos adicionales. Se logró la administración exitosa de la droga en el 100% de los pacientes.	Pregunta 1 Evaluar la posibilidad de incluir en el lineamiento la opción de utilizar de técnicas imagenológicas como la tomografía axial computarizada como ejemplo de medio de asistencia para la administración del medicamento en pacientes con escoliosis y cirugía de fusión espinal.	Herramienta del Joanna Briggs Institute para evaluación de riesgo de sesgos en series de casos: Resultado 10/10 respuestas positivas.
29. Spiliopoulos S et al 2020 (18).	Serie de casos	Se realizó una serie de casos para evaluar factibilidad y consideraciones relacionadas con seguridad de la administración de Nusinersen en adultos con AME. Se incluyeron 5 pacientes con 20 punciones en total, con deformidad espinal severa con un éxito técnico del 100% y un caso que requirió una segunda punción.	Pregunta 1 Evaluar la posibilidad de incluir en el lineamiento la opción de utilizar de técnicas imagenológicas como la fluoroscopia como ejemplo de medio de asistencia para la administración del medicamento en pacientes con escoliosis y cirugía de fusión espinal.	Herramienta del Joanna Briggs Institute para evaluación de riesgo de sesgos en series de casos: Resultado 10/10 respuestas positivas.
30. Jochmann E et al (2020) (42).	Serie de casos	Estudio de serie de casos que incluyó pacientes adultos con AME II y AME III e informó sobre la aplicación de medicamentos, la organización, demandas y efectos preliminares durante los 10 primeros meses de tratamiento con Nusinersen en siete pacientes adultos. Todos los pacientes recibieron inyecciones intratecales con Nusinersen. En casos con severas deformidades espinales, se realizaron aplicaciones guiadas del medicamento por tomografía computarizada (TC). Todas las administraciones del medicamento fueron exitosas. Seis de los siete pacientes informaron estabilización del motor función o reducción de la gravedad de los síntomas.	No contempla cambios al lineamiento.	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.
31. Cartwright, M et al 2020 (19).	Serie de casos	En esta serie de casos retrospectivos se revisó la experiencia del tratamiento con Nusinersen en un centro médico académico con niños y adultos con AME y columna vertebral complicada guiada por fluoroscopia.	Pregunta 1 Evaluar la posibilidad de incluir en el lineamiento la	Herramienta del Joanna Briggs Institute para evaluación de riesgo de sesgos en series de casos:



			opción de utilizar de técnicas imagenológicas como la fluoroscopia como ejemplo de medio de asistencia para la administración del medicamento en pacientes con escoliosis y cirugía de fusión espinal.	Resultado 10/10 respuestas positivas.
32. Brollier L et al. 2020 (20).	Estudio de serie de casos	Estudio de serie de casos donde se revisan los procedimientos anestésicos relacionados con el proceso de aplicación de Nusinersen a través de punción lumbar. Se incluyeron 9 pacientes y 58 punciones sucesivas. Se describieron las características clínicas y procesos anestésicos relacionados con cada paciente.	Pregunta 3 Individualización de la estrategia anestésica según las características de cada paciente para la administración intratecal del Nusinersen. (Esto podría responder a la inquietud de los familiares sobre el proceso de administración del Nusinersen)	Herramienta del Joanna Briggs Institute para evaluación de riesgo de sesgos en series de casos: Resultado 10/10 respuestas positivas.
Autor/Año	Tipo de estudio	Resumen	Observaciones	
Opinión de expertos				
33. Ramdas S et al 2020 (43).	Opinión de expertos	Este artículo cubre los datos disponibles públicamente sobre estrategias terapéuticas que abordan la causa subyacente de la AME y los datos clínicos disponibles sobre tratamientos y medicamentos aprobados. Describe las diferentes terapias aprobadas. Las opciones terapéuticas más nuevas en AME tienen un buen perfil de seguridad y brindan un beneficio terapéutico en la mayoría de los pacientes. Es esencial que los estándares de cuidado recomendados sean entregados junto con los medicamentos para obtener los mejores resultados. No hay biomarcadores para distinguir a los respondedores de los no respondedores; es importante que se identifiquen los biomarcadores. El tratamiento temprano es esencial para la máxima eficacia de los nuevos tratamientos disponibles. Se adelantan investigaciones para el estudio en pacientes presintomáticos (NURTURE)	No contempla cambios al lineamiento	No se realizó dado que no aporta información adicional a los lineamientos actuales.



Aunque en los criterios de elegibilidad establecidos para la realización de la actualización, establecía que los resúmenes y estudios en desarrollo debían ser excluidos del análisis, se realizó la revisión de algunos reportes interinos, resúmenes de evidencia y resúmenes de congresos relacionados con el uso del Nusinersen, atendiendo a las inquietudes y comentarios presentados por los expertos evaluadores del documento *“Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad)”* de noviembre de 2019, donde presentan esta como evidencia. No obstante, se presenta en términos de que estuvieron dentro de los textos analizados, pero al no ser publicaciones de estudios completos o terminados, no pueden ser analizados de manera rigurosa para la toma de decisiones y se debe esperar a la terminación o publicación como artículos completos para ser tenidos en cuenta como evidencia. Los resultados del análisis de los resúmenes en cuestión se resumen en la Tabla 4

Tabla 4.. Estudios publicados en versión de resúmenes entre noviembre de 2019 y octubre de 2020 con temas nuevos para los lineamientos

Autor/Año	Tipo de estudio	Resumen	Observaciones
1. Hodgkins on, et al 2020 (44)	Registro canadiense del mundo real (estudio retrospectivo de corte transversal)	Reporte del registro de pacientes con AME en Canadá (146 individuos). La media de edad de inicio fue de 3, 7.2 y 12.5 años para tipo I, II y III respectivamente. Se realizó seguimiento de funcionalidad muscular a 100 pacientes, con aumentos de 14.8 en el CHOP INTEND para pacientes tipo I; HFMSE con aumento de 3.25 puntos anuales y RULM de 2 puntos anuales en los pacientes del tipo II, mientras que los pacientes sin tratamiento presentaron un cambio de -2.67 por año en el HFMSE y -0.75 puntos por año en RULM. Los pacientes tipo III presentaron un aumento de 5.4 puntos anuales (vs disminución de 1 punto anual en los pacientes sin manejo).	Pregunta 1 Inicio del manejo (en pacientes mayores de 2 años), sobre todo mostrando diferencias en pacientes tipo II y III
2. Darras B et al 2020. (45)	Extensión de pacientes del estudio SHINE	Análisis de 5 pacientes adolescentes sintomáticos (14-16 años) con inicio de Nusinersen, reportando resultados al día 480 de manejo. Los resultados muestran estabilización/mejoría de las variables funcionales musculares.	Pregunta 1 Inicio del manejo (en pacientes adolescentes)
3. Finkel R et al 2020. (46)	Reporte interino del estudio NURTURE (ensayo clínico de etiqueta abierta) y SHINE	El objetivo de este análisis fue evaluar los efectos a más largo plazo de los resultados de la función motora de Nusinersen basados en la iniciación del tratamiento. Reporte interino del estudio NURTURE, donde se observó que al día 1058 se mejoró el CHOP INTEND en +19.8 puntos en pacientes con edad menor o igual a 5.5 meses a la primera dosis del Nusinersen, mientras que los pacientes con inicio entre 14 y 23 meses de edad mostraron un incremento del +5.1. Los autores usan los datos para concluir sobre la importancia del inicio temprano del tratamiento.	Pregunta 1 Inicio del tratamiento (pre sintomáticos)
4. Castro D, et al 2020 (47)	Resultados interinos de Nusinersen en largo termino Del estudio de extensión open-label	Los participantes de CS3A, ENDEAR y EMBRACE hacen la transición a SHINE. Tras la modificación del protocolo, todos están recibiendo el régimen posológico de mantenimiento modificado (MMDR; 12 mg de Nusinersen cada 4 meses). 65 participantes del grupo ENDEAR tratados con Nusinersen y 24 del grupo de procedimiento simulado pasaron a SHINE.	Pregunta 5. Datos de seguridad a largo plazo. El análisis continuo de los datos del estudio SHINE aumentará la información disponible sobre la seguridad /tolerabilidad y eficacia a

	SHINE	<p>Según el recorte de datos del 15 de octubre de 2018, 21/59 (36%) participantes que recibieron Nusinersen en ENDEAR / SHINE lograron el hito motor de la Organización Mundial de la Salud de sentarse sin apoyo, 5 (8%) lograron ponerse de pie con asistencia y 3 (5 %) caminando con ayuda en el Día 1 de MMDR. Ninguno de los asignados al azar al procedimiento simulado en ENDEAR y Nusinersen en SHINE (n = 22) logró estos hitos. Media (\pm DE) de la escala motora funcional de Hammersmith: la puntuación ampliada en el día 1 de MMDR fue de 7,3 (6,82) para los participantes que recibieron Nusinersen en ENDEAR / SHINE (n = 50) y 0 para los participantes asignados al azar al procedimiento simulado en ENDEAR / Nusinersen en SHINE (n = 17). Se presentarán los datos del corte de datos SHINE de 2019 para esta cohorte y los participantes que hicieron la transición de los estudios CS3A y EMBRACE, así como un perfil de seguridad actualizado.</p>	largo plazo de dosis repetidas de Nusinersen en pacientes con AME de inicio infantil.
--	-------	--	---

4.2.3. Revisión de la actualización con los expertos

Luego de la realización de la revisión para la actualización de los lineamientos, se extrajeron los siguientes puntos para su análisis:

- El uso de Nusinersen en pacientes presintomáticos.
- Estudios observacionales de uso de Nusinersen en adolescentes y adultos.
- Consideración de la estabilidad en las variables funcionales y motoras como criterio de éxito para mantenimiento de la terapia con Nusinersen.
- Uso de ayudas imagenológica como TAC o fluoroscopia en pacientes con difícil acceso intratecal (escoliosis severa o cirugía de fusión de columna).
- Para responder a una de las inquietudes presentadas por los familiares de pacientes durante el grupo focal sobre la estandarización de la técnica anestésica para la realización de la administración del medicamento (punción lumbar), se encontró un reporte de casos que indica que la técnica anestésica debe ser individualizada.

5. Conclusiones

5.1. Conclusiones de la construcción de la estrategia

El abordaje participativo con especialistas en AME y tratamiento con Nusinersen, refleja el interés por la actualización continua a través de la consulta de fuentes de información principalmente digitales, aunque el apoyo de otros expertos internacionales o nacionales, resulta de gran importancia para resolver inquietudes e incluso situaciones clínicas de urgencia. Así mismo, destacan la necesidad de información por parte de otros profesionales que pueden estar implicados en el proceso de prescripción y administración de Nusinersen, sobre todo frente a los criterios de inicio y suspensión, tiempos entre dosis, desenlaces clínicos y aspectos de seguridad del medicamento.

En línea con cultura profesional de los expertos, se identificaron algunas herramientas y estrategias que pueden resultar más didácticas y atractivas para la socialización de los lineamientos como los árboles de decisiones, líneas del tiempo e infografías, y aunque estos son menos llamativos, señalan la pertinencia de recursos audiovisuales como un webinar y videoclips, donde debe hacerse especial énfasis en promover el uso racional del medicamento. Además, la principal recomendación para los procesos de socialización, es la disponibilidad permanente de las diferentes herramientas que hacen parte de la estrategia en formatos digitales y físicos.

Por último, se hizo evidente la necesidad de actualización de los lineamientos, y Los especialistas comentan que deben incluirse elementos para una mayor sensibilización, nuevos lineamientos y procesos de socialización con respecto a detección temprana, tratamiento no farmacológico y neumológico, entre otros.

El evento para socializar todo el material que se construirá producto de la estrategia aquí planteada, se hará por medio de un webinar, el próximo 1 de diciembre, el detalle de la convocatoria se presenta en el **Anexo 7**.

5.2. Conclusiones de la actualización de la evidencia

Dentro de la información revisada para esta actualización, se encuentra que la evidencia disponible, no contradice ni modifica el documento *“Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad)”*. Sin embargo, se destacan nuevos contenidos, los cuales serían relevantes revisar más adelante frente a la nueva evidencia o ante la finalización de estudios de investigación que se encuentran en curso. De los aspectos nuevos no considerados y que merecen la pena evaluar más adelante se encontraron:

1. *Tratamiento con Nusinersen en formas presintomáticas de la enfermedad*: La AME por déficit de SMN1 es la patología genética de mayor letalidad en lactantes con una incidencia de 1 en 6.000 a 1 en 10.000 nacidos vivos (48). La ausencia de la proteína de supervivencia de las neuronas motoras SMN codificada por el gen SMN1 genera un proceso de apoptosis de las motoneuronas alfa localizadas en el asta ventral de la médula espinal de carácter irreversible (49). El Nusinersen es una de las terapias modificadoras de enfermedad que ha demostrado ser eficaz al cambiar la historia natural de la AME tipo I, II y III de inicio temprano y tardío, mediante la estabilización de la función de las motoneuronas alfa viables, frenando el proceso de apoptosis en ausencia de neurogénesis (50), lo anterior ha llevado a generar el concepto de *“ventana terapéutica”* (periodo de tiempo en el cual aún hay motoneuronas alfa viables susceptibles de beneficiarse del tratamiento con moléculas modificadoras de la enfermedad como el Nusinersen, Risdiplam o terapia génica, los ensayos clínicos como el CHERISH y el ENDEAR (51,52) mostraron eficacia en términos de función motora, mortalidad y desenlaces combinados de mortalidad y requerimiento de ventilación mecánica en los pacientes sintomáticos que iniciaron tratamiento farmacológico y sugieren un mayor beneficio cuando el inicio del tratamiento se da ante las primeras

manifestaciones clínicas de la enfermedad en relación con aquellos que lo iniciaron de forma más tardía (51,53).

Adicionalmente, el estudio NURTURE (12), (ensayo fase 2 que evalúa la eficacia del Nusinersen en pacientes presintomáticos con delección homocigota del SMN1 y 2 a 3 copias de SMN2), en la publicación de resultados del análisis interino, de 25 pacientes presintomáticos, reportó cambios en los desenlaces de mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, gastrostomía y ganancia motora objetivada por las escalas de CHOP INTEND, HINE-2 e hitos de desarrollo establecidos por la Organización Mundial de la Salud, ya que en el reporte interino, el 100 % de los participantes tenían una edad mayor o igual a 25 meses, la mortalidad y requerimiento de ventilación permanente fue del 0 %, el 100 % logró la posición de sedestación y el 88 % marcha independiente (22/25), que desde la perspectiva clínica al contrastar con los estudios de historia natural en pacientes no tratados, el 100 % de los pacientes fallece o requiere ventilación mecánica permanente en promedio a los 13,5 meses de vida (en fenotipos AME tipo 1) y 0% logra la posición de sedestación o marcha independiente (12,54,55).

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que este último ensayo, aún no ha finalizado y, aunque los datos parciales sugieren que puede ser benéfico, es importante esperar prudentemente a su finalización para evaluar el mantenimiento de estos resultados de eficacia y seguridad en los desenlaces clínicos a largo plazo, debido a que el seguimiento que dio lugar a la publicación de resultados preliminares ha sido de 2.9 años y la proyección del estudio es a 10 años.

Respecto a este punto, se considera relevante la revisión de estas consideraciones de inicio de tratamiento farmacológico en pacientes presintomáticos, así como los aspectos económicos, logísticos y de talento humano que implica la generación de una política nacional de tamización neonatal ampliado que permita la detección molecular en etapa presintomática (única manera de detectar los asintomáticos) de la delección homocigota, mutación homocigótica o heterocigota compuesta en el exón 7 del gen SMN1 con dos o más copias del gen SMN2, con el fin de lograr tratamiento en inicios muy tempranos de la enfermedad, aclarando que el diseño de este programa de tamización requiere la aplicación de políticas de salud pública que se encuentran fuera del alcance de los lineamientos técnicos sobre el uso racional del Nusinersen en Colombia.

2. Otro aspecto encontrando en esta actualización, es relacionado con el *inicio del manejo con Nusinersen en fases tardías como en adolescentes y adultos*; se encontró un resumen de una experiencia del “mundo real” en casos de AME tipo II y III que incluye la cohorte de pacientes tratados hasta el momento de la publicación, vs pacientes sin tratamiento, impactando en la valoración funcional con HFMSE (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded) y el RULM (Revised Upper Limb Module) y en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores (44). Además, en las conclusiones provistas por la Agencia Canadiense de medicamentos y tecnologías en salud (CADTH, por sus siglas en inglés) (56), refieren que aunque la evidencia sugiere un beneficio del tratamiento en adolescentes y adultos jóvenes con Nusinersen, al tratarse de evidencia



de estudios observacionales, esta se asocia a importantes sesgos que no permiten establecer eficacia y seguridad a partir de estos resultados y se debe esperar a obtener resultados más robustos y evidencia comparativa a este respecto; para este punto, es relevante evaluar los resultados del estudio de extensión SHINE, actualmente en curso. Cabe destacar que actualmente el registro sanitario INVIMA del medicamento en Colombia incluye únicamente a pacientes hasta los 7 años de vida, y establecer usos tipos UNIRS (Uso No Incluido en Registro Sanitario) no son el alcance del lineamiento.

3. En cuanto a *la revisión del registro sanitario del Nusinersen ante el INVIMA*, se encuentra una aclaración del alcance de la edad, en cuanto al límite superior para el inicio del tratamiento hasta pacientes que no hayan cumplido los 7 años de edad, así mismo, la revisión del registro explica la necesidad de continuar el tratamiento aplicando las escalas validadas de función motora acordes al estado clínico del paciente **(Anexo 4)**.
4. La *estabilidad en las valoraciones funcionales como criterio de éxito*, es otro de los aspectos abordados en la nueva evidencia, como lo concluye Chacko, et al., y Sansone et al., en dos estudios de corte transversal (evidencia de calidad baja) (14,15). En los lineamientos actuales no se considera la estabilidad como criterio de éxito terapéutico, pero, se da espacio a evaluar si hay estabilidad funcional, e incluso la disminución parcial y continuación por una o dos dosis más con re evaluación funcional a lo largo del tiempo. No obstante, este aspecto merece la pena reevaluarse con claridad a la luz de nueva evidencia.
5. La nueva evidencia extraída durante el último año, también considera *la utilización de imágenes adicionales como la fluoroscopia y la TAC como ayudas para la administración intratecal del Nusinersen* a través de la evaluación de un equipo interdisciplinario, teniendo en cuenta las características del paciente (13,17–19), sin embargo, este aspecto se aborda en los lineamientos al precisar “*La vía de administración de Nusinersen es únicamente intratecal. El médico especialista responsable de administrar el medicamento deberá definir la técnica para el abordaje intratecal de acuerdo con las características del paciente*”.
6. Para responder a la inquietud por parte de los familiares de pacientes respecto a la *existencia de un protocolo estandarizado para la técnica anestésica para la administración del Nusinersen*, se encontró un estudio de series de casos publicado por Brollier et al (20) (calidad de la evidencia baja, por tratarse de un estudio de series de casos), en donde proponen que se requiere de una valoración individualizada e interdisciplinaria para definir técnica anestésica en cada paciente, a pesar de que esto no se plantea de manera explícita tampoco se contradice en el lineamiento, podría evaluarse más adelante ante la disponibilidad de más y mejor evidencia y opinión de los expertos.

Consideraciones adicionales

- Es importante tener en cuenta que, dado el rápido avance de la evidencia sobre este tema, así como los estudios en desarrollo, se evalué periódicamente (por lo menos en los próximos 2 años) estos lineamientos a luz de la nueva evidencia.
- Se insta a los investigadores colombianos a publicar las experiencias locales de sus pacientes con AME, donde su manejo está siendo con Nusinersen, para contar con más y mejores insumos de datos a nivel nacional.



6. Referencias

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad). Colombia; 2019.
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Decenal de Salud Pública PDSP 2012-2021 Estrategia PASE a la Equidad en Salud. Lineamientos conceptuales. Lineamientos Conceptuales. 2014;291.
3. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de Participación y Deliberación. 2014. 85 p.
4. Buss Thofehn M, López Montesinos MJ, Rutz Porto A, Coelho Amestoy S, Oliveira Arrieira IC de, Mikla M. Grupo focal: una técnica de recogida de datos en investigaciones cualitativas. Index de Enfermería. 2013 Jun;22(1–2):75–8.
5. Creswell J, Poth C. Qualitative Inquiry & Research Design. Choosing among five approaches. Fourth Ed. United States: SAGE Publications; 2018. 459 p.
6. Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2015/06/21. 2016;69:225–34.
7. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. 2011;343:d5928. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/343/bmj.d5928.full.pdf>
8. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. Joanna Briggs Inst Rev Manual Joanna Briggs Inst. 2017;2005–19.
9. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Evid Synth. 2020;
10. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sala especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos. Colombia; 2020. p. 187.
11. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review. Dan Med J. 2020 Aug;67(9).
12. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu W-L, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. Neuromuscul Disord. 2019;
13. Weaver JJ, Hallam DK, Chick JFB, Vaidya S, Shin DS, Natarajan N, et al. Transforaminal intrathecal delivery of nusinersen for older children and adults with spinal muscular atrophy and complex spinal anatomy: an analysis of 200 consecutive injections. J Neurointerv Surg. 2020;neurintsurg-2020-016058.
14. Chacko A, Deegan S, Sly PD, Gauld L. Stabilization of Respiratory Function in Pediatric Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen. In: A26 PEDIATRIC SLEEP I. American Thoracic Society; 2020. p. A1161–A1161.
15. Sansone VA, Pirola A, Albamonte E, Pane M, Lizio A, D'Amico A, et al. Respiratory



- Needs in Patients with Type 1 Spinal Muscular Atrophy Treated with Nusinersen. *J Pediatr*. 2020;219:223-228.e4.
16. Weng W-C, Hsu Y-K, Chang F-M, Lin C-Y, Hwu W-L, Lee W-T, et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genet Med*. 2020 Oct;
 17. Cordts I, Lingor P, Friedrich B, Pernpeintner V, Zimmer C, Deschauer M, et al. Intrathecal nusinersen administration in adult spinal muscular atrophy patients with complex spinal anatomy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Jan;13(6):175628641988761.
 18. Spiliopoulos S, Reppas L, Zompola C, Palaodimou L, Papadopoulou M, Filippiadis D, et al. Computed-tomography-guided transforaminal intrathecal nusinersen injection in adults with spinal muscular atrophy type 2 and severe spinal deformity. Feasibility, safety and radiation exposure considerations. *Eur J Neurol*. 2020;27(7):1343–9.
 19. Cartwright MS, Ward ZT, White EP, West TG. Intrathecal delivery of nusinersen in individuals with complicated spines. *Muscle and Nerve*. 2020;62(1):114–8.
 20. Brolhier L, Matuszczak M, Marri T, Carbajal J, Moorman A, Sorial E, et al. Anesthetic Management of Pediatric Patients Undergoing Intrathecal Nusinersen Administration for Treatment of Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *Paediatr Anaesth*. 2020;0–2.
 21. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman F-L, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Dec;2020(1).
 22. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WM, Asselman F-L, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy types II and III. *Cochrane database Syst Rev*. 2020 Jan;1(1):CD006282.
 23. Nusinersen for adolescents and adults with spinal muscular atrophy: a review of clinical effectiveness. Ottawa: CADTH; 2020 Sep. (CADTH rapid response report: peer-reviewed summary with critical appraisal).
 24. Waldrop MA, Elsheikh BH. Spinal Muscular Atrophy in the Treatment Era. *Neurol Clin*. 2020 Aug;38(3):505–18.
 25. Messina S, Sframeli M. New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges. *J Clin Med*. 2020;9(7):2222.
 26. Jędrzejowska M, Kostera-Pruszczyk A. Spinal muscular atrophy — new therapies, new challenges. *Neurol Neurochir Pol*. 2020 Feb;54(1):8–13.
 27. Smeriglio P, Langard P, Querin G, Biferi MG. The Identification of Novel Biomarkers Is Required to Improve Adult SMA Patient Stratification, Diagnosis and Treatment. *J Pers Med*. 2020 Jul;10(3).
 28. Hagenacker T, Hermann A, Kamm C, Walter MC, Weiler M, Günther R, et al. [Spinal Muscular Atrophy - expert recommendations for the use of nusinersen in adult patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2019 Dec;87(12):703–10.
 29. Veerapandiyani A, Eichinger K, Guntrum D, Kwon J, Baker L, Collins E, et al. Nusinersen for older patients with spinal muscular atrophy: A real-world clinical setting experience. *Muscle and Nerve*. 2020;61(2):222–6.
 30. Aguerre V, De Castro F, Mozzoni J, Gravina L, Araoz H, Monges S. Natural History of Type 1 Spinal Muscular Atrophy in a Series of Argentinian Children. *J Neuromuscul*



- Dis. 2020 Sep;7(4):453–8.
31. Hagenacker T, Wurster CD, Günther 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 Apr;19(4):317–25.
 32. Audic F, de la Banda MGG, Bernoux D, Ramirez-Garcia P, Durigneux J, Barnerias C, et al. Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Jun;15(1):148.
 33. Szabó L, Gergely A, Jakus R, Fogarasi A, Grosz Z, Molnár MJ, et al. Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2020 Jul;27:37–42.
 34. Özütemiz C, Karachunski P, R Nascene D. Nusinersen injections in adults and children with spinal muscular atrophy: a single-center experience. *Diagn Interv Radiol*. 2020 May;
 35. Bonanno S, Marcuzzo S, Malacarne C, Giagnorio E, Masson R, Zanin R, et al. Circulating myomirs as potential biomarkers to monitor response to nusinersen in pediatric SMA patients. *Biomedicines*. 2020;8(2).
 36. Flotats-Bastardas M, Hahn A, Schwartz O, Linsler S, Meyer S, Kolodziej M, et al. Multicenter Experience with Nusinersen Application via an Intrathecal Port and Catheter System in Spinal Muscular Atrophy. *Neuropediatrics*. 2020 Oct;
 37. Jacobson JP, Cristiano BC, Hoss DR. Simple Fluoroscopy-Guided Transforaminal Lumbar Puncture: Safety and Effectiveness of a Coaxial Curved-Needle Technique in Patients with Spinal Muscular Atrophy and Complex Spines. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Jan;41(1):183–8.
 38. Veiga-Canuto D, Cifrián-Pérez M, Pitarch-Castellano I, Vázquez-Costa JF, Aparici F. Ultrasound-guided lumbar puncture for nusinersen administration in Spinal Muscular Atrophy (SMA) patients. *Eur J Neurol*. 2020 Oct;
 39. Mendonça RH, Polido GJ, Matsui C, Silva AMS, Solla DJF, Reed UC, et al. Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience. *J Neuromuscul Dis*. 2020;1–8.
 40. Lavie M, Diamant N, Cahal M, Sadot E, Be'er M, Fatal A, et al. Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy Type 1: Real-World Respiratory Experience. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Oct;
 41. Castiglioni C, Martinez-Jalilie M, Diemer M, Calcagno G, Hervias C, Jofre J, et al. Monitoring Chilean SMA patients treated with nusinersen. A single-center experience. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(supplement 1).
 42. Jochmann E, Steinbach R, Jochmann T, Chung H-Y, Rödiger A, Neumann R, et al. Experiences from treating seven adult 5q spinal muscular atrophy patients with Nusinersen. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420907803.
 43. Ramdas S, Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Expert Opin Pharmacother*. 2020 Feb;21(3):307–15.
 44. Hodgkinson-Brechenmacher V, Oskoui M, Campbell C, Lounsberry J, Brais B, MacKenzie A, et al. SMA: REGISTRIES, BIOMARKERS & OUTCOME MEASURES. *Neuromuscul Disord*. 2020 Oct;30:S97–8.
 45. Darras B, Day J, Swoboda K, Chiriboga C, Iannaccone S, De Vivo D, et al. SMA



- – THERAPY: P.254 Nusinersen in adolescents and young adults with SMA: Longitudinal experience from an expanded cohort of CS2/CS12 and SHINE participants. *Neuromuscul Disord*. 2020 Oct;30:S120.
46. Finkel R, Kirschner J, Mercuri E, Vivo D De, Bertini E, Foster R, et al. Longer-term effects of nusinersen on motor function outcomes based on age at treatment initiation. 2020;30(supplement 1).
47. Castro D, Finkel RS, Farrar MA, Tulinius M, Krossschell KJ, Saito K, et al. Nusinersen in Infantile-onset Spinal Muscular Atrophy: Results from Longer-term Treatment from the Open-label SHINE Extension Study (1640). *Neurology* [Internet]. 2020 Apr 14;94(15 Supplement):1640. Available from: http://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/1640.abstract
48. 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.
49. Kariyawasam D, Carey KA, Jones KJ, Farrar MA. New and developing therapies in spinal muscular atrophy. *Paediatr Respir Rev*. 2018;28:3–10.
50. Willis TA. Therapeutic advances in spinal muscular atrophy. *Paediatr Child Health* (Oxford). 2019;29(11):463–7.
51. 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.
52. Finkel RS, Day JW, Mitchell-Sweeney N, Foster R, Sun P, Bhan I, et al. Escalating Dose and Randomized, Controlled Study of Nusinersen in Participants with Spinal Muscular Atrophy; Study Design of the Phase 2/3 DEVOTE (232SM203) Study to Explore High Dose Nusinersen (1169). *Neurology*. 2020 Apr;94(15 Supplement):1169.
53. 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.
54. De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, et al. Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(11):754–9.
55. De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, et al. Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2018;28(1):24–8.
56. Janoudi G, McCormack S. Nusinersen for Adolescents and Adults with Spinal Muscular Atrophy : A Review of Clinical Effectiveness. Ottawa, Canada; 2020.

7. Anexos

Anexo 2. Codificación temática de las narrativas de los participantes

Tema 1: Acceso a la información por especialistas del área

“Principalmente el internet y lo que tiene que ver, con esos motores y distintas aplicaciones como el “up to date” que ya lo viven actualizando a uno y le van mandando alertas con respecto a los temas de interés que uno está presentando. Adicionalmente, ... la revisión de forma prácticamente semanal, quizás las revistas en las cuales se manejan enfermedades neuromusculares, como Neuromuscular disorder, y pues que hay otras revistas de gran importancia las cuales el contenido se va conociendo con mucha facilidad en la web” ... (Esp2)

“Totalmente de acuerdo con esas fuentes bibliográficas, particularmente yo utilizo mucho Science Direct, es como mi buscador principal, pero adicionalmente me gusta asistir de forma periódica a ciertos eventos de alta calidad académica a nivel neuromuscular, por ejemplo a nivel de Latinoamérica, esta instaurado hace varios años, el encuentro latinoamericano de enfermedad neuromuscular que es un evento que si bien podría tener alguna que otra charla de la industria, el objetivo es realmente que una escuela 100% académica, que presenta el trabajo de temas de este tipo. También he asistido varias veces a la escuela europea miología que también se toca este tema. También quizá la única cosa buena que ha tenido esta pandemia es que eventos de talla internacional donde antes nos costaba mucho asistir han estado free online, como el encuentro de la escuela europea de neurología, y digamos de los temas de interés y de estudio siempre va a estar este, y lo que me gusta digamos adicional de los congreso es la etapa de los poster, porque hay muchos trabajos originales que están en curso, que no está la publicación definitiva pero uno en el póster encuentra y le genera dudas y uno va y busca esa es como la otra estrategia que utilizo yo personalmente”. (Esp1)

“...una cosa son los congresos, y ahí no se pueden las urgencias, porque los congresos son anuales, nosotros podemos tener algunos contactos con expertos internacionales o médicos que trabajen en centro de referencia en Estados Unidos o en Europa y se les comunica, muchas veces, se llama o se comunica a través de un correo. Esa es una forma de hacerlo y se ha hecho no solo con este medicamento sino con otras situaciones clínicas que tengan que ver con la enfermedad. Otra también de urgencia es reunirnos como junta y resolver la duda que se tenga, porque la literatura aunque este a la disposición puede llegar a ser a veces contradictoria o simplemente incompleta la evidencia, entonces la reunión entre expertos locales, también es algo que se utiliza tanto de la junta como de otras juntas de otros hospitales, uso de Medellín otro de Bogotá, que tienen que decir, ustedes que hacen en esta situación o como, tenemos esta situación que opinan, eso digamos siempre consultar a los colegas, es una muy buena forma de resolver ciertas urgencias porque no necesariamente ni los congresos ni la literatura pueden resolverlo y repito

los referentes internacionales también son una fuerte importante de resolver esas dudas”. (Esp3)

Tema 2: Necesidades de información sobre asuntos críticos del tratamiento

“Primero debe haber una labor de educación a múltiples niveles, porque digamos en el centro especializado de referencia lo que sea, llega el paciente ya muy filtrado, y estamos hablando... de una enfermedad neurodegenerativa con un tiempo de ventana terapéutica que dependiendo de la edad y la severidad de aparición de los síntomas va a ser más o menos estrecho, entre más temprana sea la edad de aparición, más severa... Conclusión, no tienen tiempo, que es lo que nos está pasando, es decir, si estamos tratando AME 2, AME 3, y mientras pasó AME 1 se murió, entonces uno realmente quiere mejorar eso, aparte empezar con lo del tamizaje neonatal... Hay que mejorar la tasa de detección y para hacerlo toca hacerlo en los primeros niveles de complejidad, es decir el cambio debe venir desde la misma preparación para que las personas lo sospechen, debe venir de familiarizar a varias áreas, eso debe incluir pediatría, también debe incluir que el día que ya tengamos un acercamiento con el diagnóstico el manejo que se le dé, hay que cambiar ese chip de solo cuidado paliativo. Lo digo porque muchos especialistas han vivido por años con el concepto que esta es una enfermedad.... que solo es manejo paliativo, a una enfermedad que es potencialmente tratable. Entonces el cambio de chip, debe ir a nivel educativo global e implicar diferentes profesiones, no diría solamente medicina y las especialidades médicas, sino todas las asociadas como terapia respiratoria, terapia física, entonces ese cambio de chip debe estar a nivel educativo en forma global eso es una cosa que ayudar.” (Esp1)

“A mí parece bien, es una visión muy romántica desafortunadamente, y es que entrar en todos los ámbitos desde el punto de vista educativo es muy complejo porque la atrofia muscular es una entre tantas de cientos y miles de enfermedades huérfanas. Igual sensibilizar a todo el mundo con cada enfermedad es realmente complicado.” (Esp2)

“...Hablando específicamente del Nusinersen y hablando específicamente de la pregunta, acá ya se está cerrando el conjunto, porque es a los profesionales que van a prescribir Nusinersen... son el genetista el neurólogo, el pediatra y el fisiatra, y yo lo vería desde ese punto de vista y quizás incluir pediatría cuando tengamos un potencial candidato. Igual aquí, en el pediatra el énfasis no es tanto que sepa las indicaciones o no del Nusinersen, sino que sepa diagnosticar que sepa sensibilizarse y que sepa la parte del manejo por lo menos sintomático de este grupo de patologías y creo que esa información aunque sí debe ser ampliamente difundida, considero que debe ser difundida entre los grupos que van a estar entre las especialidades que van a formular en X o Y momento la patología, o en médicos que ven este grupo de pacientes y que en algún momento pueden considerar que un paciente sea candidato o no y que sepa por lo menos cuando remitirlo pero principalmente, yo creo que la información debería ir hacia los potenciales prescriptores que como está descrito en el lineamiento son esas tres especialidades, que todo lo otro que sí que hay que sensibilizar, que hay que a todo el grupo grande



que se encuentra alrededor, si pero más que sensibilización con respecto al Nusinersen es una sensibilización que hay que hacer con respecto al reconocimiento temprano de la patología y a las implicaciones derivado del no reconocimiento temprano, pero respecto a lo que se está discutiendo respecto específicamente a Nusinersen, yo creería que sería enfocado a principalmente esos grupos porque igualmente, a mí me han llamado de diferentes partes del país a preguntarme para esto, y me imagino que allá a ustedes en el HOMI y los que los han llamado específicamente, o han sido neurólogos, pediatras conocidos de ustedes o algún genetista o algún médico fisiatra que como me ha ocurrido, neuropediatrías, genetistas, o fisiatras me han llamado a decirme, oiga tenemos aquí un niño con atrofia muscular espinal ese medicamento nuevo cómo es que es eso, yo lo vería enfocado hacia ese punto de vista”. (Esp2)

“Lo que yo decía de ese nivel de sensibilización es dirigido al nivel donde yo este, digamos y perdón yo lo he intentado con los médicos generales y he visto que no les importa a muchos, no lo tiene dentro del chip, no comprenden que de la enfermedad no es tan fácil pero si es dirigido a detectar la anormalidad y enfocarlo a médicos generales por el lado del desarrollo y neurodesarrollo de la regresión motora, porque por ejemplo cuando uno está de rural y eta uno haciendo con los programas de pyp, se toma un poco creo yo a la deportiva, ojala eso se pudiera modificar, que no solo sea la lista de chequeo pero estoy totalmente de acuerdo a que eso trasciende a las cosas que podemos hacer el grupo de personas bien intencionadas en una ciudad grande y en hospitales de referencia”. (Esp1)

“...una percepción desde el área de rehabilitación y desde al área de fisioterapia, creo que es importante como decía el doctor, a ese grupo de personas que van a prescribir el medicamento deben saber cómo se van a medir los desenlaces clínicos del impacto del medicamento. Hago referencia específicamente a conocer e identificar las escalas funcionales y lo más importante interpretarlas, cuando un paciente si es candidato y va a poder generar una medicación a futuro va a poder hace escalas funcionales, que es el desenlace clínico que es con el fin que se va a continuar o a descontinuar la utilización del medicamento, pienso que es muy importante esta parte”. (Esp4)

“...creo que la principal pregunta es este niño es candidato o no es candidato y ahí entra tanto el criterio de inicio como el criterio de exclusión. Me parece que lo primero que tendría que enfocar porque el resto de tanta difusión que ha habido se sabe que es un medicamento para la atrofia muscular espinal y yo veo que la gran mayoría de personas en el medio saben que no es una cura, sino que es un modificador en algunos casos de la historia natural de la enfermedad y creo que la principal pregunta que surge es esa, el paciente es candidato o no, tanto para el inicio, quien se le puede aplicar y quien no. Obviamente, es claro que todas las otras variables son de suma importancia, tienen que saberse, tienen que conocerse y las personas que la van a formular tienen que estar completamente bien informados sobre cómo va a ser ese esquema, cómo va a ser la administración, en qué momento lo debo quitar, que esa es también una pregunta importante...”. (Esp2)



“...de todas maneras hago la observación porque está puesto dentro de los criterios de suspensión, es algo que se debe considerar cómo se va a evaluar de manera objetiva para poder llegar por que no solamente es la ventilación o que llegue ya traqueostemizado porque no se beneficia de la medicación, pero es simplemente tenerlo en consideración, como les digo no lo tenemos resuelto. Hoy precisamente tenemos un caso o estamos discutiendo que vamos a hacer con estos pacientes...”. (Esp4)

Tema 3: Medios y herramientas de difusión de los lineamientos

“A nosotros siempre nos hecha la mano el doctor Nascimento, una neuropediatría que está en la unidad “XXXXXX” de la Universidad de Barcelona, él es de Latinoamérica y siempre está abierto a participar con nosotros... Por la escuela del doctor Nascimento hemos ido conociendo otras personas, por ejemplo, Enrico Bertini, que es italiano y que ha sido uno de los propulsores principales del “XXXXX”, el Dr. Eduardo Pizano también es un apoyo... acá en Latinoamérica esta la dra Soledad Monjes en Argentina”. (Esp1)

“Utilizar algo como gráfico, como un esquema como la tablas que uno utiliza para reanimación cardiopulmonar, son unas tablas pequeñas fáciles de guardar en cualquier parte con dos o tres puntos claros. Entonces acá sería lo mismo, podría ser por subtipo, que sea algo muy pequeño que lo puedan cargar. Hacer un algoritmo un flujograma para que no tengan que leer todo el lineamiento”. (Esp1)

“Yo, por ejemplo, prefiero el flujograma... más fácil hacer un árbol de decisiones me parece a mí, sí no, sí no, sí no, y se va abriendo el arbolito, me parece en mi caso en particular. Eso ya depende de la inteligencia de cada uno y la forma como proceso, si es más fácil procesar un tipo de información escrita o un tipo de información gráfica eso ya depende de cada uno, pero en general uno mira los libros... la gran mayoría viene así el flujograma y esquemas”. (Esp2)

“De acuerdo con los flujogramas, además que es una estrategia que está en todos los estudios, los consensos, las revisiones. Es un flujograma solo que el que está allí mostrado es el que me digamos más ingenieril, el que tiene el triángulo sí y no, y ese puede ser para los médicos no tan familiar pero es el correcto, o sea lo correcto es tener rombos y sí y no porque así es que se debe hacer pero puede llegar a ser complejo de diseñar, y puede llegar a ser muy grande si se hace con el juicio complejo de la nomenclatura. Lo otro es que de pronto dado que los lineamientos se hablan de tiempos en meses también se pueden usar líneas de tiempo, es decir, por ejemplo, los tiempos de las dosis de carga requieren unos tiempos cronogramados a lo largo de todo un año, entonces una línea de tiempo que complementa el flujograma también estaría bien”. (Esp5)

“La línea de tiempo me parece muy útil por lo que decía el doctor, uno necesita programar en su historia clínica cuándo es que es. Entonces uno ve la línea de tiempo y dice tanto al mes tanto al año, porque una cosa es el flujograma de árbol

de decisión que le dice si cumplen criterios o no cumple si tiene esto o si tiene lo otro pero no le dice nada de tiempo entonces complementar los dos sería muy útil porque son dos informaciones diferentes, uno es decisiones que uno debe tomar frente a situaciones, y el otro es programarme en el tiempo cuándo le voy a dar una dosis, cuándo le voy a dar otra, cuándo el seguimiento y en qué momento le doy digamos basado en el árbol de decisión pero en qué momento intervengo”. (Esp2)

“La otra podría ser una aplicación o un formulario online, entonces por ejemplo, para distrofia muscular hay unas aplicaciones que uno puede colocar de dónde a dónde fue la lesión, y le hace a uno una predicción digamos de qué va a pasar, digamos de cómo se va a comportar, aquí podría ser algo similar... como un instrumento interactivo que la persona pueda consultar, pueda meter ahí sus datos y que el programa le saque algoritmo a través de una aplicación o una página web”. (Esp4)

“También estoy de acuerdo con los flujogramas a mí me funciona bastante bien para tomar decisiones y es lo que se utiliza en todos los entrenamientos que es como una forma rápida de poder acceder a la información, y pues una aplicación es una buena idea pero hay que tener en cuenta también que haya posibilidades de conexión a la aplicación no todos estamos en un sitio donde hay buena cobertura de daros si no hay internet, eso podría limitar un poco el acceso, entonces es más fácil poderlo tener como en físico o en las dos un aplicación y en físico”. (Esp1)

“Me parece que es algo genial ambas como decía la doctora, yo creo que eso es lo que necesitamos algo muy rápido que sea claro y que todos nos podamos adherir a algo consensuado para que se haga lo mismo en todos los centros de donde se aplique la medicación que sea también muy claro para todos cuales son los criterios de suspensión, de acuerdo con lo que han propuesto”. (Esp4)

“Estoy de acuerdo con la idea del doctor de una línea de tiempo me parece que es interesante como visualizando una línea de tiempo para toma de decisiones, me parece que es un muy buen desenlace, pero sugiero que sea muy sencilla muy fácil, que el médico en un momento de una consulta o una junta médica que tiene que tomar muchas decisiones más, o centrarse muy bien en el paciente y explicarle a la familia, que sea rápido de entender, que sepa en qué momento de la línea ubicarse y ahí tomar la decisión acertada”. (Esp6)

“Ahí ya mencionaste dos típicas que son videos y webinar, pero también hay que tener en cuenta los que hemos tenido más webinar puede ser contraproducente, pero tocará hacerlo porque el webinar finalmente... digamos que el problema es que hay que conectarse a cierta hora, la ventaja del video es que podría hacerse videos cortos que estén ahí permanentemente lo cual da la ventaja. El webinar da la ventaja de que si es directo puede interactuar con el presentador, pero independientemente de eso lo que yo quisiera destacar es que ocurre mucho con estas estrategia que se hacen digamos estrategias como que se habla 5 -10 días y nunca se vuelve a hablar del tema y eso hace que eso se pierde en el tiempo es diferente cuando se lanza, pero de alguna forma mantenerlo porque ya ha pasado en otras cosas, por ejemplo

las guías de manejo de práctica clínica que hizo el ministerio con Colciencias. Se hizo una presentación con ministro a bordo, perfecto, y al mes otra vez quedo en el olvido y eso es lo que yo quisiera que no pasara con este tipo de cosas independientemente si es el webinar, si es video algo que le dé continuidad que uno no sepa que está ahí y que se mantiene activo de alguna forma”. (Esp3)

“La idea del curso interactivo es una buena idea, la idea que yo tengo como cercana fue un curso de hipotonía que se hizo con la Sociedad Colombiana de Pediatría regional Bogotá, y periódicamente se viene sacando el curso en cada promoción de 150-200 pediatras que se están capacitando en eso y el curso se lleva a cabo hace dos años. Entonces tiene una buena posibilidad digamos de llegar a una población grande y que tiene la otra ventaja, y es el tiempo ellos ingresan cuando pueden y tienen la disponibilidad de hacerlo, entonces es una buena herramienta”. (Esp1)

Tema 4: Necesidades de actualización

“Yo quisiera dejar abierto eso a que si en este lineamiento considerarlo a futuro o debatirlo, por ejemplo, el uso de nuevas tecnologías o nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes asintomáticos en el contexto de desarrollo de un programa de tamizaje neonatal para esta patología”. (Esp1)

“Las publicaciones más recientes, lo que han mostrado es que los mejores resultados sobre obtenidos en pacientes asintomáticos, tanto que hay varios países que están trabajando en protocolos de tamizaje neonatal. Dentro de las cosas se deben revisar son los reportes preliminares de curso, en relación a eso y eso es lo que quería agregar, que todo lo que se está moviendo a nivel mundial es a implementar protocolos de tamizaje neonatal, sabiendo que los mejores resultados se obtienen con el tratamiento de pacientes asintomáticos, esa sería la salvedad que quisiera hacer”. (Esp1)

“...los resultados interinos del NURTURE, fueron publicados en el año 2019, los preliminares con corte a 23 de marzo de 2019... luego los que están publicados en la página pero no de forma oficial, entonces, no sé, me parece que si fueron tenidos en cuentas esos reportes interinos del “NURTURE”, lo digo porque tengo como la duda, me parece que del mismo IETS, lo revisaron, tendría que revisar el documento en donde hicieron la revisión por parte de ellos me parece el “NURTURE” esos resultados preliminares que muy bien dices con los pacientes asintomáticos son los que tuvieron los mejores resultados y la tendencia es que entre más temprano es mucho mejor”. (Esp2)

“... para dejar abierta para replantear a futuro, no diría que en este momento pero sí a futuro, es una nueva Revisión de la bibliografía en relación con la eficacia de este fármaco en forma tardías, en Down... y en otros grupos etarios, porque digamos las publicaciones iniciales, están, con lo que ya está discutido en estos lineamientos, pero progresivamente han venido apareciendo más estudios que desde el punto de vista epidemiológico son fuertemente castigados por ser observacionales en su gran mayoría, pero es un tema a qué futuro se puede rediscutir, los dos polos, tratamiento

en asintomáticos y tratamiento en formas tardías de manera progresiva, y lo digo no para este como tal que ya está el lineamiento en este grupo, pero sería importante volver a discutir el tema a futuro”. (Esp1)

“...quiero hacer una observación porque veo que no está en el lineamiento o no contemplaron o puede que no esté al tanto, de neumología pediátrica una dificultad grande que tenemos con la falla ventilatoria, ustedes consideran cómo se va a evaluar la progresión de la parte respiratoria de estos pacientes y lo digo por lo que decía el doctor de cara a la suspensión del tratamiento”. (Esp4)

“...Otra cosa que quiero decir, hay lineamientos internacionales de tratamiento no farmacológico del “Nusinersen”, que se dan por hecho que son así y punto, pero si nos sirviera así como se hicieron estos lineamientos en relación con el manejo farmacológico, tener estos lineamientos propios nacionales de tratamiento no farmacológico, porque ahí está la base y en eso tenemos que mejorar, debe ser homogéneo siempre el 100% de los cuidados que les brindemos, bien sea que siempre este en Magangué (Bolívar) o esté aquí en Bogotá... Para eso los lineamientos deben ser homogéneos, claros y ya entonces mejorar las tasas de detección con educación con concientización de los profesionales de esas áreas de la salud, lineamientos de tratamientos no farmacológicos y en eso creo particularmente hay que trabajar entre muchas otras cosas, insistir mucho en lo que es tratamiento neumológico y en lo que haya que hacer en esa parte”. (Esp1)

Anexo 1. Informe encuentro de participación 1.

1. Introducción

“La participación como práctica social se vincula con los mecanismos a través de los cuales la sociedad posibilita la integración funcional y simbólica a los diferentes grupos que la componen” (1). De manera específica, 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 afectan a la comunidad (1).

Dentro de los diferentes mecanismos y modalidades de participación existentes, la participación consultiva constituye una forma en la que los actores expresan voluntaria y libremente sus ideas, opiniones y posturas respecto de un tema en particular. Se busca, que estos conocimientos, intercambios y argumentos sean insumos para orientar los procesos de toma de decisiones en salud (2). Más aún, el involucramiento de expertos configura una participación muy importante, en la medida en que representan grupo de actores clave para la obtención de datos relevantes en la definición de aspectos centrales del proceso y que no son necesariamente identificables en la literatura. Así, es una participación claramente intencionada y definida alrededor de un tema o dato muy particular de la evaluación, por ejemplo: preguntas sobre patrones de práctica clínica, preferencias, procesos de adquisición o datos económicos; en términos generales, se espera que los expertos aporten datos cuantitativos, cualitativos, experiencia o juicios de valor (3).

En este punto, es necesario mencionar que los expertos son considerados como personas eruditas en un tema o método que cuentan con la formación y trayectoria suficiente y adecuadamente soportada para ser reconocidos como conocedores en profundidad del tema (4).

Teniendo en cuenta lo anterior, el presente informe describe de manera sintética el proceso de gestión del espacio participativo incluyendo la convocatoria realizada de los actores clave identificados, así como el rol y el involucramiento de estos en la sesión realizada.

2. Objetivo

Facilitar el desarrollo del diálogo deliberativo, como un mecanismo de participación en el proceso de elaboración de la estrategia de socialización del lineamiento para el tratamiento con Nusinersen en pacientes con atrofia muscular espinal.

3. Metodología

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con el requerimiento del espacio participativo a la Unidad de Métodos Cualitativos e Investigación Social, y con la identificación de los actores clave conforme el objetivo del espacio y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las organizaciones a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados y participantes de dichas entidades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

3.1. Identificación de actores

Para el caso en particular, la convocatoria de participación se inició a partir de la definición de las sociedades científicas y organizaciones requeridas para el proceso. Se tuvo en cuenta las organizaciones que participaron, en su momento, en la construcción del lineamiento, así como los líderes especialistas en el tema:

- Asociación Colombiana de Neurología Infantil.
- Asociación Colombiana de Neurología.
- Asociación Colombiana de Genética Humana.
- Asociación Colombiana de Médicos Genetistas.
- Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional.
- Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación.
- Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt.
- Fundación Valle de Lili.
- Instituto de Genética Humana.
- Universidad de Caldas.

Con esta identificación de actores, se procedió con la convocatoria para obtener los nombres y los datos de contacto de los delegados. En este proceso, a las organizaciones que participaron previamente en la elaboración de los Lineamientos, se les solicitó incluir en sus delegaciones a los expertos que participaron en ese momento. Con esta convocatoria, se procedió con el contacto individual para asegurar la participación activa en el proceso.

La lista final de los actores delegados y participantes se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 1. Trazabilidad de participación.

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa Sí /No
1	Asociación Colombiana de	Nathalia Pardo Cardozo	Médica cirujana	Sí

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa Sí /No
	Neurología Infantil		Especialista en neurología pediátrica	
2		Pilar Guerrero	Médica cirujana Especialista en neurología pediátrica	No
3	Asociación Colombiana de Genética Humana	Carolina Rivera Nieto	Médica cirujana Especialista en Gerencia de la Calidad en Salud Magister en Ciencias con énfasis en Genética Humana	Sí
4		Norma Serrano Diaz	Médica cirujana y genetista	No
5	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas	Carolina Baquero Montoya	Médica cirujana Especialista en Pediatría. Máster en Condicionantes Genéticos, Metabólicos y Nutricionales del crecimiento y desarrollo Doctora en Medicina – Especialidad Genética Médica	Sí
6		Fernando Suárez Obando	Médico cirujano Especialista en genética médica Especialista en bioética Magíster en Epidemiología clínica Magíster en bioinformática e informática médica	Sí
7	Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional	Camila Rodríguez Guevara	Terapeuta ocupacional Magíster en epidemiología	Sí
8	Instituto de Ortopedia	Edicson Ruiz	Médico cirujano	Sí

No.	Organización	Delegado	Perfil	Participa Sí /No
	Infantil Roosevelt		Especialista en Medicina Física y Rehabilitación	
	Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación			
9	Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt	Diana Pilar Soto Peña	Fisioterapeuta Máster en gestión de la calidad y excelencia de las organizaciones	Sí

Fuente: IETS, 2020

El equipo IETS que acompañó el diálogo deliberativo, se lista a continuación:

Tabla 2. Equipo técnico IETS.

No.	Nombre	Perfil
1	Lorena Mesa Melgarejo	Enfermera. Magíster y Doctora en Salud Pública. Líder de la Unidad de Métodos Cualitativos e Investigación Social.
2	Liliana Reina Leal	Enfermera. Magíster en Información y Comunicación Científica. Doctora en enfermería.
3	Solanye Galindo Huertas	Enfermera. Magíster en salud sexual y reproductiva. Doctora en ciencias sociales.
4	Erika León Guzmán	Odontóloga y epidemióloga clínica.
5	Ani Cortés Muñoz	Bacterióloga y epidemióloga.
6	Luis Fernando Fuertes	Odontólogo y epidemiólogo. Especialista en docencia universitaria.
7	Luis López Romero	Enfermero y epidemiólogo.
8	Sandra Contreras Arrieta	Médica cirujana y epidemióloga.
9	Andrea Lara Sánchez	Politóloga. Especialista en Estado, Políticas Públicas y Desarrollo.

Fuente: IETS, 2020

3.2. Desarrollo del espacio participativo

Como se mencionó en la introducción del presente informe, la metodología de involucramiento de actores en este ejercicio fue el diálogo deliberativo, el cual se define

como un mecanismo interactivo para compartir conocimientos para abordar un asunto considerado prioritario para, por lo menos, una de las partes interesadas clave (2).

Conforme a lo requerido por el equipo técnico, se realizó el diálogo deliberativo virtual, el día 5/11/2020 a las 6:00 PM, por la plataforma Zoom.

3.3. Gestión de los conflictos de intereses

Para garantizar la transparencia de los procesos, conforme lo establecido en la normatividad, todos los actores involucrados en los diferentes proyectos adelantados por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) deben declarar sus intereses, mediante el diligenciamiento del formato establecido para ello, disponible en la página web del Instituto en el siguiente enlace: <http://herramientas.iets.org.co/declaracion/home.aspx>. En este enlace, además de anexar una copia de su hoja de vida actualizada, se firma el acuerdo de confidencialidad.

Los formatos diligenciados con los intereses declarados por los participantes de cada proyecto son analizados por un comité conformado para tal fin, el cual emite una calificación sobre los potenciales intereses en conflicto identificados, estableciendo si corresponden a conflictos inexistentes, probables o confirmados y de acuerdo con la calificación define el alcance de la participación de los actores en el proceso. A continuación, se detallan las categorías de participación:

Tabla 3. Categorías de participación.

Categoría	Definición	Implicación
A	Identifica el conflicto como INEXISTENTE. Esta condición ocurre cuando la persona no declara ningún interés particular o cuando se declara algún interés que no guarda ninguna relación con el tema en discusión o en deliberación.	Se permite la participación de la persona en la totalidad de las actividades para las que fue convocada o requerida.
B	Identifica el conflicto como PROBABLE. Esta condición ocurre cuando la persona declara un interés particular que, a consideración del comité, podría afectar la independencia de la persona de alguna manera, pero que no le impide completamente su participación en algunas etapas del proceso.	Se permite una participación limitada en los procesos en los que se identifique que su participación no estará afectada por el conflicto.
C	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.	No se permite la participación de la persona en el desarrollo de una temática específica o de todas las temáticas debido a la naturaleza de sus intereses.

Fuente: IETS, 2019

Para el caso particular, el Comité de Conflictos de intereses les dio aval de participación a todos los asistentes con la categoría A. De igual modo, durante la sesión, también declararon sus conflictos de interés, como una medida complementaria. Con esta acción se busca, de un lado, garantizar la transparencia de la discusión y, por otro lado, escuchar las diversas voces involucradas para tener una visión más global sobre el asunto a tratar en el panel, en el entendido que: *“la participación y representación de actores tiene una fundamentación: ética, ya que todos los involucrados tienen derecho a opinar; epistemológica, porque cada actor tiene un especial conocimiento sobre los factores y resultados de la acción y realidad de intervención; y pragmática, porque el involucramiento favorece la motivación y el compromiso”* (2).

4. Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 2063 de 2017, por medio de la cual se adopta la Política de Participación Social en Salud. 2017.
2. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de Participación y Deliberación [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf>
3. Hunger T., Schnell-Inderst P., Sahakyan N. SU. Using expert opinion in health technology assessment: A guideline review. Int J Technol Assess Heal Care. 2016;32(3):131–9.
4. Lorena Mesa; Kelly Estrada. Guía para el involucramiento de actores en las evaluaciones de tecnología en salud. o Title. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2020.

Anexo 3. Transcripción del proceso participativo

Transcripción: **Diálogo Deliberativo Nusinersen- Expertos**

Fecha de realización: noviembre 5 de 2020, 6:00 pm, plataforma Zoom

Se da la bienvenida a los participantes, se les solicita su consentimiento para la grabación, y se hace presentación y declaración de conflictos de intereses como parte de la política de transparencia del IETS. Se explica objetivo y dinámica de participación que es recoger información sobre cómo poder socializar este lineamiento. La anfitriona de la reunión explica que la dinámica se dará a partir de preguntas con las cuales se espera que se puedan aportar los conocimientos desde la experiencia.

Se presentan las generalidades del lineamiento. Al final de la presentación, intervinieron algunos Especialistas, a partir de la pregunta del moderador 2: quisiera preguntar si alguno o algunos de ustedes consideran que, a la fecha, se debe revisar la evidencia que pueda tener información que realice alguna modificación en alguna parte del lineamiento; si pusiera existir nos gustaría que compartieran el artículo o los artículos para hacer esa revisión. Muchas gracias.

- **Especialista 6.** Para considerar una cosa y es que, pues desde el mecanismo fisiopatológico en adelante que es una enfermedad neurodegenerativa con pérdida de motoneurona las publicaciones más recientes, lo que han mostrado es que los mejores resultados sobre obtenidos en pacientes asintomáticos, tanto que hay varios países que están trabajando en protocolos de aprendizaje neonatal. Dentro de las cosas que se deben revisar son los reportes preliminares de NURTURE, en relación a eso y eso es lo que quería agregar, en que todo lo que se está moviendo a nivel mundial es a implementar protocolos de tamizaje neonatal, sabiendo que los mejores resultados se obtienen con el tratamiento de pacientes asintomáticos, esa sería la salvedad que quisiera hacer.
- **Especialista 4.** A mí me gustaría preguntar cuando hicieron al revisión bibliográfica y nosotros hicimos los lineamientos, es que realmente no recuerdo bien lo hicimos en octubre, noviembre del año pasado, los resultados interinos del NURTURE, fueron publicados en el año 2019, los preliminares con corte a 23 de marzo de 2019, fue neuromuscular discordes, luego los que están publicados en la página pero no de forma oficial, entonces, no sé, me parece que si fueron tenidos en cuentas esos reportes interinos del “NURTURE”, lo digo porque tengo como la dura, me parece que del mismo IETS, lo revisaron. Tendría que revisar el documento en donde hicieron la revisión por parte de ellos me parece el “NURTURE” esos resultados preliminares que tu muy bien dices con los pacientes asintomáticos son los que tuvieron los mejores resultados y la tendencia es que entre más temprano es mucho mejor.
- **Especialista 6.** Yo quisiera dejar abierto eso a que si en este lineamiento considerarlo a futuro o debatirlo, por ejemplo, el uso de nuevas tecnologías o nuevos

tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes asintomáticos en el contexto de desarrollo de un programa de tamizaje neonatal para esta patología.

- **Moderador 3.** Gracias doctor, el “NURTURE” se tuvo en cuenta en un solo ensayo de un solo caso, lo que pasa es que tenía un tamaño de muestra demasiado reducido, la calidad metodológica es bien castigada de acuerdo a esto pero si lo tuvimos en cuenta previamente, en la revisión que estamos haciendo ahora, sabemos que es uno de los que están alistando en esos pacientes asintomáticos, entonces, pues muchas gracias porque ustedes nos complementan un poco esta parte que es lo que vamos encontrando y pues más adelante realmente no tenemos claro si la decisiones s que en este momento pudiera dar partida a que modifiquemos estos lineamientos o simplemente dejamos la evidencia para que en un momento posterior se empiece a plantear esto que si se está hablando fuertemente y pues que en los lineamientos partimos a partir de pacientes sintomáticos y nos asintomáticos que es lo que ha venido sonando el último año. No sé si algún otro experto tiene algo que decir sobre lo que dicen los doctores sobre los pacientes asintomáticos o podemos seguir con el proceso.
- **Especialista 6.** Otra cosa, perdón que interrumpa otra vez, digamos para dejar abierta para replantear a futuro, no diría que ene se momento pero si a futuro, es una nueva Revisión de e la bibliografía en relación con la eficacia de este fármaco en forma tardías de Down, y en otros grupos etarios, porque digamos las publicaciones iniciales, están, con lo que ya está discutido en estos lineamientos pero progresivamente han venido apareciendo más estudios que desde el punto de vista epidemiológico se dan fuertemente castigados por ser observacionales en su gran mayoría pero es un tema a qué futuro se puede rediscutir, los dos polos, tratamiento en asintomáticos y tratamiento en formas tardías de manera progresiva, y lo digo no para este como tal que ya está el lineamiento en este grupo, pero sería importante volver a discutir el tema a futuro.
- **Moderador 3.** Si doctora, acá lo tenemos, básicamente la pregunta 1 y la pregunta 5 donde se ha generado como esos cambios y bueno, doy muchísimas gracias, porque si nos complementa muchísimo lo que hemos estado explorando.
- **Moderador 1.** Muchas gracias, continuamos con las preguntas orientadoras. Quisiéramos hacer un camino más introductorio y quisiéramos saber cuáles son esos medios, esas estrategias que utilizan para actualizar su conocimiento s frente al tratamiento Nusinersen, vemos que ustedes son los expertos en el tema, pero si quisiéramos saber cuáles son esas herramientas que utilizan.

Primera pregunta: ¿Cuál es el medio que más se utiliza para actualizar sus conocimientos con respecto al uso del Nusinersen?

- **Especialista 4.** Realmente, principalmente el internet y lo que tiene que ver, con esos motores y distintas aplicaciones como el “up to date” que ya lo viven actualizando a uno y le van mandando alertas con respecto a los temas de interés que uno está presentando adicionalmente de la región que tienen que ver con la forma prácticamente semanal, quizás las revistas que en las cuales, se manejan enfermedades neuromusculares, como neuromuscular disorder, y pues que hay otras revistas de gran importancia las cuales el contenido se va conociendo con

mucha facilidad en la Web, desde el punto de vista mía, es por ese lado que yo estoy, que yo me actualizo en lo que tiene que ver con este conocimiento.

- **Especialista 6.** Totalmente de acuerdo con esas fuentes bibliográficas, particularmente yo utilizo mucho science direct, es como mi buscador principal, pero adicionalmente me gusta asistir de forma periódica a ciertos eventos de alta calidad académica a nivel neuromuscular, por ejemplo a nivel de Latinoamérica, esta instaurado hace varios años, el encuentro latinoamericano de enfermedad neuromuscular que es un evento que si bien podría tener alguna que otra charla de la industria, el objetivo es realmente que una escuela 100% académica presente el trabajo de temas de este tipo, también he asistido varias veces a la escuela europea miología que también se toca este tema. También que la única cosa buena que ha tenido esta pandemia es que eventos de talla internacional donde antes nos costaba mucho asistir han estado free on-line, como el encuentro de la escuela europea de neurología, y digamos de los temas de interés y de estudio siempre va a estar este, y lo que me gusta digamos adicional de los congreso es la etapa de los poster, porque hay muchos trabajos originales que están en curso que no está la publicación definitiva pero uno en el poster encuentra y uno el poster le genera dudas y uno va y busca esa es como la otra estrategia que utilizo yo personalmente.

Segunda pregunta: ¿Qué herramientas usan para despejar dudas urgentes (que no dan espera)?

- **Moderador 1.** Perfecta doctora, alguien más que quiera compartir, entonces mientras alguien más se anima a participar. Es muy interesante lo que plantea muy en cuanto a la socialización a partir de congresos, de este tipo de herramientas, de los artículos, pero cuando quieren de pronto despejar alguna duda urgente o cuando piensan de pronto que para la prescripción del medicamento requirieran resolver una duda urgente, que herramienta usan.
- **Especialista 7.** Yo quiero decir algo, es que una cosa son los congresos, y ahí no se pueden las urgencias, porque los congresos son anuales, nosotros podemos tener algunos contactos con expertos internacionales o médicos que trabajen en centro de referencia en Estados unidos o en Europa y se les comunica, muchas veces, se llama o se comunica a través de un correo, esa es una forma de hacerlo y se ha hecho, no solo con este medicamento, sino con otras situaciones clínicas que tengan que ver con la enfermedad. Otra también de urgencia es reunimos como junta y resolver la duda que se tenga, porque la literatura aunque este a la disposición puede llegar a ser a veces contradictoria o simplemente incompleta la evidencia entonces la reunión entre expertos locales también es algo que se utiliza tanto de la junta como de otras juntas de otros hospitales, uso de Medellín otro de Bogotá, que tienen que decir, ustedes que hacen en esta situación o como, tenemos esta situación que opinan, eso digamos siempre consultar a los colegas, es una muy buena forma de resolver ciertas urgencias porque no necesariamente ni los congresos ni la literatura pueden resolverlo y repito los referentes internacionales también son una fuerte importante de resolver esas dudas
- **Moderador 4.** Gracias doctor, y demás doctores, una pregunta que me parece importante en esa lógica del referente internacional de colegas internacional que es

visible o también del interno local o nacional quien se le ocurre ustedes que para el tema de atrofia o específicamente para el uso de Nusinersen, puede ser ese referente, de pronto algún nombre que ustedes digan esta persona definitivamente es líder de opinión en el campo o en el tema, se les ocurre algún nombre.

- **Especialista 6.** A nosotros siempre nos hecha la mano el docto nacimiento el Dr. Nacimiento es un neuropediatra que está en la unidad de enfermedades neuromusculares de la Universidad de Barcelona; él es de Latinoamérica y siempre está abierto a participar con nosotros. por acá, ahí por la escuela del de nacimiento hemos ido conociendo otras personas, por ejemplo, el de Enrico Bertini, que es italiano y que ha sido uno de los propulsores principales de NURTURE, el Dr. Eduardo Pizano también es un apoyo, el Dr. Ortes.
- **Moderador 4.** Algún nombre completo que nos puedan poner el chat a ver si podemos hacer algún vínculo e invitarlos a la socialización sería importante.
- **Especialista 6.** Acá en Latinoamérica está la Dra. Soledad Mojes en Argentina.
- **Moderador 1.** perfecto con esos datos están perfecto a ver si podemos hacer algún escaneo y porque acuden a ellos en particular, que características tienen de pronto esas personas que les han hecho recurrir a ellos
- **Especialista 6.** Ellos son docentes, ellos lo que buscan es propagar el conocimiento muscular, por el mundo, se me ocurre el caso del Dr. Vereda, hace campañas en donde se les ocurra, África Latinoamérica Asia, ¿cierto? Buscando pacientes con enfermedad neuromuscular no solo esta sino en general, lo que él pueda ayudar lo hace, entonces particularmente estas personas que estamos mencionado aquí, participan en actividades de tipo académico, ir ejemplo el Dr. vereda es el director de la escuela europea de miología que la llevan haciendo muchos años, más de 20 años, de ahí hicieron un doctorado, hicieron formaciones específica en neuromuscular y cuando el Dr. Verilacua, era chiquito se fue y lo hizo y cuando volvió el Dr. Verilacua, ayudo a crear el EBELAC, si y así, todos estos son muy docentes, entonces son personas que aparte de ser muy expertos en el área, de trabajar en investigación han tenido como vocación y propósito de vida ayudar a la divulgación de las enfermedades neuromusculares.
- **Moderador 1.** Como en línea con este tema de los expertos, vemos efectivamente que hay gente muy experta, con un rol docente de querer apoyar a otros y que tienen ya mucho conocimiento, sin embargo, cuando nosotros aterrizamos en este contexto, ya mas nacional, ustedes que información consideran deberían tener los profesionales para lograr y mejor manejo del uso de Nusinersen.
- **Especialista 6.** Primero debe haber una labor de educación a múltiples niveles, porque digamos en el centro especializado de referencia lo que sea, llega el paciente ya muy filtrado y estamos hablando como decíamos ahorita de una enfermedad neurodegenerativa con un tiempo de ventana neuroterapuetica que dependiendo de la edad y la severidad de aparición de los síntomas va a ser más o menos estrecho, entre más temprana sea la edad de aparición, más severa “no se entiende lo que dice a continuación”, conclusión no tienen tiempo que es lo que nos está pasando, es decir si estamos tratando “AME II, AME III y mientras paso “AME I” se murió, entonces uno realmente quiere mejorar eso. A parte empezar con lo del tamizaje neonatal, chévere, hay que mejorar la tasa de detección y para hacerlo toca hacerlo en los primeros niveles de complejidad, es decir el cambio debe venir desde el



mismo o preparado para que las personas lo sospechen, debe venir de familiarizar a varias áreas, eso debe incluir Pediatría, también debe incluir que el día que ya tengamos un acercamiento con el diagnóstico el manejo que se le dé, hay que cambiar ese chip de solo cuidado paliativo, lo digo porque digamos muchos especialistas, han vivido por años, el concepto que esta es una enfermedad “no se entiende lo que dice” y ese concepto que solo es manejo paliativo a una enfermedad que es potencialmente tratable, no es viejo entonces el cambio de chip, debe ir a nivel educativo global e implicar diferentes profesiones, no diría solamente medicina y las especialidades médicas, sino todas las asociadas como terapia respiratoria, terapia física, entonces ese cambio de chip debe estar a nivel educativo en forma global eso es una cosa que ayudar y no solamente. Ah y hay otra cosa que yo quiero decir, hay lineamientos internacionales de tratamiento no farmacológico del “Nusinersen”, que se dan por hecho que son así y punto pero si nos sirviera así como se hicieron estos lineamientos en relación con el manejo farmacológico tener estos lineamientos propios nacionales de tratamiento no farmacológico, porque ahí está la base y en eso tenemos, que mejorar, de ser homogéneo siempre el 100% de los cuidados que les brindemos, bien sea que siempre este en Magangué Bolívar o esté aquí en Bogotá o esté en uno de los hospitales de referencia en donde nosotros tenemos el gusto de trabajar y para hacer eso los lineamientos deben ser homogéneos, claros y ya entonces mejorar la tasas de detección con educación con concientización de los profesionales de esas áreas de la salud, lineamientos de tratamientos no farmacológicos y en eso creo particularmente hay que trabajar entre muchas otras cosas, insistir mucho en lo que es tratamiento neumológico y en lo que haya que hacer en esa parte.

- **Especialista 4.** A mi parece bien, es una visión muy romántica desafortunadamente y es que entrar en todo los ámbitos desde el punto de vista educativo es muy complejo porque la atrofia muscular es una entre tantas de cientos y miles de enfermedades huérfanas que igual sensibilizar a todo el mundo con cada enfermedad es realmente complicado y yo lo veo acá y hablando específicamente del Nusinersen y hablando específicamente de la pregunta, acá ya se está cerrando el conjunto, porque es a los profesionales que van a prescribir Nusinersen y los profesionales que van a prescribir Nusinersen son el genetista el neurólogo, el pediatra y el fisiatra, y yo lo vería desde ese punto de vista y quizás incluir Pediatría cuando tengamos un potencial candidato, que igual aquí, más que, el pediatra el énfasis no es tanto que sepan las indicaciones o no del Nusinersen, sino que sepa diagnosticar que sepa sensibilizarse y que sepa para la parte del manejo por lo menos sintomático de este grupo de patologías y yo creo que esa información, aunque sí debe ser ampliamente difundida, considero que debe ser difundida entre los grupos que van a estar entre las especialidades que van a formular en X o Y momento la patología o en médicos que ven este grupo de pacientes y que en algún momento pueden considerar que un paciente sea candidato o no y que sepa por lo menos cuando remitirlo pero principalmente, yo creo que la información debería ir hacia los potenciales prescriptores de cómo esta descrito en el lineamiento son esas tres especialidades. De todo lo otro que sí que hay que sensibilizar, que hay que a todo el grupo grande que se encuentra alrededor, si pero más que sensibilización con respecto al Nusinersen es una sensibilización que hay que hacer con respecto

al reconocimiento temprano de la patología y a las implicaciones derivado del no reconocimiento temprano de la patología, pero respecto a lo que se está discutiendo respecto específicamente a Nusinersen, yo creería que sería enfocado a principalmente esos grupos porque, porque igualmente, a mi digamos me han llamado de diferentes partes del país a preguntarme para esto y me imagino que allá a ustedes en el HOMI y los que los han llamado específicamente o han sido neurólogos, pediatras conocidos de ustedes o algún genetista o algún médico fisiatra que como me ha ocurrido, me han llamado neuropediatrías, genetistas, o fisiatras me han llamado a decirme, oiga tenemos aquí un niño con atrofia muscular espinal ese medicamento nuevo como es que es eso, yo lo vería enfocado hacia ese punto de vista.

- **Especialista 6.** Lo que yo decía de ese nivel de sensibilización es dirigido al nivel donde yo este, digamos y perdón yo lo he intentado con los médicos generales y he visto que nos les importa, a muchos, no lo tiene dentro del chip, no comprenden que de la enfermedad no es tan fácil pero si es dirigido a detectar la normalidad y enfocarlo a médicos generales por el lado del desarrollo y neurodesarrollo de la regresión motora, porque por ejemplo cuando uno está de rural y eta uno haciendo con los programas de pyp, se toma un poco creo yo a la deportiva, ojala eso se pudiera modificar, que no solo sea la lista de chequeo pero estoy totalmente de acuerdo a que eso trasciende a las cosas que podemos hacer el grupo de personas bien intencionados en una ciudad grande y en los hospitales de referencia.
- **Especialista 4.** Yo estoy de acuerdo con eso, el tema es que el médico general le toca estar sensibilizado con todo y con el EPOC y con la cuestión de gineco y mil vainas distintas.
- **Moderador 1.** Pero bueno intentando alinearnos con el objetivo de la pregunta que el doctor ya intento aproximarse un poco más, pero aquí, queremos que ustedes nos ayuden a precisar esos profesionales que van a prescribir el Nusinersen donde nos deberíamos enfocar, ya que deberíamos hacer socialización de estos lineamientos, en dónde deberíamos enfocarnos, en que parte de esos criterios de inicio, en que parte de pronto lo relacionado con el esquema con la forma de administración del medicamento, con los criterios para su mantenimiento o con lo correspondiente a la seguridad.
- **Especialista 5.** Buenas noches, yo tengo una percepción desde el área de rehabilitación y desde al área de fisioterapia yo creo que es importante como decía el doctor, a ese grupo de personas que van a escribir el medicamento se debe saber cómo se van a medir los dos enlaces químicos del impacto del medicamento hago referencia específicamente a conocer e identificar las escalas funcionales y lo más importante interpretar las, cuando un paciente si es candidata y va a poder generar una medicación a futuro va a poder hacer escalas funcionales, que es el desenlace clínico que es con el fin que se va a continuar o a discontinuar la utilización del medicamento, pienso que es muy importante esta parte.
- **Especialista 4.** Yo creo que la principal pregunta es este niño es candidato o no es candidato y ahí entra tanto el criterio de inicio como el criterio de exclusión, me parece que es lo primero que tendría que enfocar porque el resto de tanta difusión que ha habido se sabe que es un medicamento para la atrofia muscular espinal y yo veo que la gran mayoría de persona en el medio saben que no es una cura, sino

que es un modificador en algunos casos de la historia natural de la enfermedad y creo que la principal pregunta que surge es esa, el paciente es candidato o no, tanto para el inicio, quien se le puede aplicar y quien no, obviamente es claro que todas las otras variables son de suma importancia. Tienen que saberse, tienen que conocerse y las personas que la van a formular tienen que estar completamente bien informado sobre cómo va a ser ese esquema, a cómo va a ser la administración, en qué momento lo debo quitar, que esas es también una pregunta importante, recordando el año pasado cuando estábamos resolviendo los lineamientos, las dudas y la dos preguntas que más trabajo dieron resolver y las que se demoraron más tiempo en resolver realmente fue a quienes se le aplica y la siguiente pregunta fue más difícil que hasta me acuerdo que toco cerrar la charla como a las 11 de la noche y luego votar por internet el día siguiente era hasta qué momento se mantiene la terapia fueron las preguntas que se intentaron responder en esos lineamientos y consideraría yo que son las más importantes no sin quitarle importancia a las otras.

- **Moderador 1.** Esa es un poco la idea.
- **Especialista 3.** Yo quiero hacer una observación porque veo que no está en el lineamiento o no contemplaron o puede que no esté al tanto, de neumología pediátrica una dificultad grande que tenemos con la falla ventilatoria. Ustedes consideran como se va a evaluar la progresión de la parte respiratoria de estos pacientes y lo digo por lo que decía el doctor de cara a la suspensión del tratamiento.
- **Especialista 4.** Sí la progresión de la patología respiratoria, basándonos en los estudios pivótales, tanto el Gear, el Sherish y el Nurture, estaba como desenlace desde el punto de vista neumológico, como criterio de suspensión uno de los desenlaces negativos era que ese paciente tuviera algún tipo de ventilación mecánica fuera invasiva o no invasiva por más de 16 horas al día por 21 días consecutivos que fuera por una causa, no reversibles, basado estrictamente en esos estudios clínicos en lo que estaba ahí detallado en ese momento en los estudios.
- **Especialista 6.** El criterio es tiempo de ventilación haya sido invasiva, el número de horas al día y el tiempo que viene recibiendo el soporte el tipo de prueba que se mide analista...
- **Especialista 4.** Y es que los mismos estudios no revisaron, el desenlace que tenían desde el punto de vista respiratorio era ese o muerte, decía supervivencia libre de eventos, era o presencia de muerte o lo de la ventilación mecánica no invasiva o ventilación mecánica invasiva o presencia de traqueostomía eso era lo que estaba dentro de estos estudios dentro de los desenlaces ventilatorios no está detallado anda más.
- **Especialista 3.** De acuerdo doctor de todas maneras hago la observación porque este puesto dentro de los criterios de suspensión es algo que se debe considerar como se va a evaluar de manera objetiva para poder llegar por que no solamente es la ventilación o que llegue ya traqueostemizado porque pues no se beneficia de la medicación, pero es simplemente tenerlo como en consideración. Como les digo no lo tenemos resuelto, hoy precisamente tenemos un caso o estamos discutiendo que vamos a hacer con estos pacientes o un paciente que tiene está requiriendo ventilación que tiene una deformidad, que tiene una falla respiratoria pero que aún está en las doce horas o más de las 16 horas de la ventilación asistida entonces por eso quería preguntarles, si ustedes lo habían contemplado, porque hoy para

nosotros fue un reto en el hospital y no teníamos tampoco claridad como abarcarlo y más porque en el país nosotros en Medellín no tenemos como valorar la función pulmonar en menores de los 4 años y que es algo muy importante en ellos por eso quería preguntarles, si lo habían contemplado o si se habían enfrentado a esa situación.

- **Especialista 6.** Digamos que en otras patologías lo que hemos requerido es por ejemplo “no se entiende el término utilizado “los gases “no se entiende lo que dice” te muestro un caso reciente y triste se solicitó un segundo concepto aparentemente está en ventilación invasiva bien, saturando full y se murió en el par de horas, y por eso los más chiquitos los estamos siguiendo así con la polisomnografía, con los gases.
- **Moderador 1.** En línea con lo que se viene comentando, no sé si alguno de los colegas que están conectado, alguno de los médicos que otra información considerara que sería importante que tuvieran las personas prescriptoras con respecto al Nusinersen, o que información contra que es relevante para para que ustedes puedan hacer la mejor explicación del tratamiento a los pacientes y a los cuidadores.
- **Especialista 1.** Si gracias no puedo participar en esta pregunta porque no soy médica y eso es una pregunta muy claramente define a los que van a hacer la prescripción del medicamento.
- **Moderador 4.** Gracias y un poco pensando a fisioterapia que informaciones sería relevante socializar.
- **Especialista 1.** Bueno yo creo que en consonancia con lo que comentaba ahora la compañera de fisioterapia pero bueno eso en los lineamientos también se dejó claro frente a las pruebas funcionales que se van a utilizar justamente para que es uno de los criterios para estimar el uso de Nusinersen y finalmente es el que va a poder permitir tener esta referencia basal y el seguimiento al tiempo frene al tratamiento farmacológico y no farmacológico para determinar la efectividad del uso de Il medicamento, entonces yo creo que para nosotros en rehabilitación y en mi caso en particular frente a lo que yo considero los desenlaces en el uso del medicamento y los descalces funcionales son los que nosotros vamos a tener como referencia para determinar de forma indirecta realmente cual ha sido la efectividad de ese medicamento.
- **Especialista 7.** De todos modos, siempre, digamos teniendo en cuenta desenlace clínicos pero también eventos adversos no sobra hacer referencia que hay un sistema de farmacovigilancia siempre hay ese, aparte de lo que tenga un lineamiento y sus desenlaces, o lo que diga los estudios pivótales referidos a retroseguridad, siempre hay que decir que en Colombia hay un sistema de farmacovigilancia que también depende del Invima, eso no sobra, porque no es que surja exclusivamente de un lineamiento que exclusivamente la vigilancia a la seguridad sea porque estamos hablando de un medicamento particularmente oneroso o costoso de una enfermedad rara, sino que simplemente hace parte de un sistema de farmacovigilancia.

Tercera pregunta: ¿Por qué usan esa herramienta en particular?



- **Moderador 1.** Muchas gracias doctor, en ese sentido ya tenemos algunos elementos sobre cómo se debe socializar el lineamiento, entiendo un poco también que hay que hacer énfasis en algunos asuntos críticos como los mencionaba hace un momento, los criterios de suspensión incluso los criterios de inicio de tratamiento teniendo en cuenta que se ha generado un lineamiento que es un documento que puede resultar extenso; que puede que los colegas que necesitan hace prescripción del medicamento es posible que sí, hagan una lectura general pero si de pronto necesitan consultarlos de una manera ágil, de una manera rápida que forma creen que se podría utilizar para socializarlos.
- **Especialista 6.** Utilizar algo como gráfico como un esquema como la tablas que uno utiliza para reanimación cardio pulmonar son unas tablas pequeñas fáciles de guardar en cualquier parte con dos o tres puntos claros entonces acá sería lo mismo, podría ser por subtipo, que sea algo muy pequeño que lo puedan cargar hacer un algoritmo un flujograma para que no tengan que leer todo el lineamiento.
- **Moderador 1.** Les voy a preguntar cuál, de estas dos imágenes, en línea con lo que estaban comentando, si tenemos estas dos imágenes si yo les pongo ahí el algoritmo, si yo les pongo el cartelito ya muy gráficamente con las fotos que preferiría un profesional para poder tener claridad frente a esta prescripción.
- **Especialista 4.** Yo por ejemplo prefijo el flujograma y si uno mira por “no se entiende” viene basado en flujogramas, más fácil hacer un árbol de decisiones me parece a mí, si no, si no, si no y se va abriendo el arbolito me parece en mi caso en particular eso ya depende de la inteligencia de cada uno y la forma como proceso, si es más fácil procesar un tipo de información escrita o un tipo de información gráfica eso ya depende de cada uno, pero en general uno mira los libros de la “no se entiende”, la gran mayoría viene así el flujograma la gran mayoría de esquemas.
- **Especialista 7.** De acuerdo con los flujograma además que es una estrategia que está en todos los estudios, los cosenos las revisiones es un flujograma solo que el que está allí mostrado es el que me digamos más ingenieril, el que tiene el triángulo si y no, y ese puede ser para los médicos no tan familiar pero es el correcto, o sea lo correcto es tener rombos y si y no porque así es que se debe hacer pero puede llegar a ser complejo de diseñar, y puede llegar a ser muy grande si se hace con el juicio complejo de la nomenclatura y lo otro es que de pronto dado que los lineamientos se hablan de tiempos en meses también se pueden usar líneas de tiempo, es decir, por ejemplo, los tiempos de las dosis de carga requieren unos tiempos cronogramados a lo largo de todo un año, entonces una línea de tiempo que complementa el flujograma también sería bien.
- **Moderador 1.** un poco en línea con esto, un poco lo que están diciendo es decir podríamos utilizar casi que un formato de acuerdo con el criterio que quisiéramos saber, de pronto criterios de inicio, podría tener un flujograma, o con respecto a las dosis, o la administración del medicamento una línea de tiempo, algo así podría encontrarlo útil, pertinente.
- **Especialista 7.** El de línea de tiempo me parece muy útil por lo que decía el doctor uno necesita programar en su historia Clínica cuando es que entonces uno ve la línea de tiempo y dice tanto al mes tanto al año, porque una cosa es el flujograma de árbol de decisión que le dice si cumplen criterios o no cumple si tiene esto o si tiene lo otro pero no le dice nada de tiempo entonces complementar los dos sería

muy útil porque son dos informaciones diferentes uno es decisiones que uno debe tomar frente a situaciones y el otro es programarme en el tiempo cuando le voy a dar una dosis cuando le voy a dar otra cuando el seguimiento y en qué momento le doy digamos basado en el árbol de decisión pero en qué momento intervengo.

- **Especialista 6.** La otra podría ser una aplicación o un formulario con line, entonces por ejemplo, no se para distrofia muscular “no se entiende lo que dice” hay unas aplicaciones que uno puede colocar de donde a donde fue la lesión, y él le hace a uno una predicción digamos de que va a pasar, digamos de cómo se va a cortar aquí podría ser algo similar, “no se entiende lo que dice” como una instrumentación interactivo que la persona pueda consultar pueda meter ahí sus datos y que el programa le saque algoritmo a través de una aplicación o de una página web.
- **Moderador1.** Gracias doctor y quisiéramos escuchar a alguien más.
- **Especialista 2.** Yo también estoy de acuerdo con los flujogramas a mí me funciona bastante bien para tomar decisiones y es lo que se utiliza en todos los entrenamientos que es como una forma rápida de poder acceder a la información y pues una aplicación es una buena idea pero hay que tener en cuenta también que haya posibilidades de conexión a la aplicación no todos estamos en un sitio donde hay buena cobertura de daros si no hay internet, eso podría limitar un poco el acceso, entonces es más fácil poderlo tener como en físico o en las dos un aplicación y en físico.
- **Especialista 3.** La verdad me parece que es algo genial ambas como decía la doctora, yo creo que eso es lo que necesitamos algo muy rápido que sea claro y que todos nos podamos adherir algo consensuado para que se haga lo mismo en todos los centros de donde se aplique la medicación que sea también muy claro para todos cuales son los criterios de suspensión, de acuerdo con lo que han propuesto.
- **Moderador 1.** Perfecto.
- **Especialista 1.** Si, bueno a mi parece que el flujograma realmente, primero da una dirección en la toma de decisiones pienso que lo más efectivo es que las interfaces sean diferentes acorde con el contexto donde están los dientes profesionales, como decía ahora la doctora, no todos tiene el acceso a una aplicación pro el uso de los datos de internet, pero es s un buen mecanismo que para aquellos que lo pueden realizar pero abra otros de cómo se condensan todas estas recomendaciones y esos lineamientos frente a por ejemplo las guías de práctica clínica que se encuentran allí en la página del ministerio que pueda uno acceder por s medio, pienso que diversificar las formas de flujograma, creo que la línea de tiempo es una idea genial, nunca la había pensado pero que sean varias formas de presentación que hayan varias interfaces, para que las personas que tienen la facilidad de la interconectividad puedan acceder de diferentes maneras, me parece muy importante lo que comentaba ahora la doctora avalo esa propuesta de ingresar los datos se puede hacer como una predicción frente a la tomada decisión, pero si frente a lo que han comentado los toros participantes en este grupo focal que el acceso a la información sea clara consensuada, fácil de aplicar, fácil de entender que nos sea como engorroso su uso.
- **Moderador 1.** aA qué le llamas fácil de entender.

- **Especialista 1.** Así como se presenta en el flujograma entonces tenemos acá unos conceptos básicos una categoría básica y se hace una pregunta para la toma de decisión con una frase muy concreta y muy precisa, eso es lo que uno necesita para tomar una decisión en un momento dado.
- **Especialista 5.** Estoy de acuerdo con la idea del doctor de una línea de tiempo me parece que es interesante haciendo como visualizando una línea de tiempo para toma de decisiones, me parece que es un muy buen desenlace, pero sugiero que sea muy sencilla muy fácil que el médico en un momento de una consulta o una Junta médica que tiene que tomar muchas decisiones más o centrarse muy bien en el paciente y explicarle a la familia, sea rápido de entender que sea contigo que sepa en qué momento de la línea ubicarse y ahí tomar la decisión acertada.
- **Moderador 1.** Muchas gracias por participar, para hacer síntesis ya hablamos un poco de manera general de este tipo de herramientas de manera virtual, gráfico del sentido gráfico no sé si desde la perspectiva de contar con videos el webinar como una herramienta de la comunicación, además que ustedes hablan de la socialización con otros colegas expertos que de pronto tienen una mayor trayectoria desde esa parte ya que ustedes que considerarían pertinente utilizar, no sé si un video un webinar, digamos no quiero direccionar mucho la estrategia
- **Especialista 7.** Digamos que ahí hay que tener, ahí ya mencionaste dos típicas que son videos y webinar, pero también hay que tener en cuenta los que hemos tenido más webinar puede ser contraproducente, pero tocara hacerlo porque el webinar finalmente, digamos que el problema del webinar es que hay que conectarse a cierta hora, la ventaja del video es que podría hacerse videos cortos que estén ahí permanentemente lo cual da la ventaja, el webinar da la ventaja de que si es directo puede interactuar con el presentador, pero independientemente de eso lo que yo quisiera destacar es que ocurre mucho con estas estrategias que se hacen digamos estrategias polvo que se habla 5 10 días y nunca se vuelve a hablar del tema y eso hace que eso se pierda en el tiempo es diferente cuando se lanza, pero de alguna forma mantenerlo porque ya ha pasado en otras cosas por ejemplo las guías de manejo de práctica clínica que hizo el ministerio con Colciencias pues se hizo una presentación con ministro a bordo perfecto, y al mes otra vez quedo en el olvido y eso es lo que yo quisiera que no pasara con este tipo de cosas independientemente si es el webinar, si es video algo que le dé continuidad que uno no sepa que está ahí y que se mantiene activo de alguna forma.
- **Moderador 1.** Sí que hubiera algún recurso y que tuvieran acceso permanente lo visual les parecería pertinente.
- **Especialista 1.** Sí, de acuerdo.
- **Moderador 1.** Alguien que tenga alguna perspectiva de lo audiovisual.
- **Especialista 2.** Yo tengo un comentario al respecto digamos que los recursos audiovisuales son como la herramienta, pero mi punto va a cómo llevar la atención oportuna y precisa a aquellas regiones de Colombia que son remotas, donde no encontramos al médico especialista pero que tenga un caso de hecho para el diagnóstico, posteriormente para el tratamiento como se puede dar una orientación a partir de allí, entonces acá hay unas condiciones ideales del sistema de salud en las cabeceras, en Bogotá por supuesto y en las ciudades capitales de diferentes departamentos, pero no es la situación de todo el país, entonces frente a esa

necesidad una propuesta del ministerio de salud es todo un compendio de estrategias frente a la telemedicina, que pasa con el área rural y con el área rural dispersa como se atiende allí, donde no se tiene tantos recursos tanta posibilidad de, por una parte y también quería, creo que como comentaba el doctor frente a que al inicio se hace mucho bombo y tiene toda la razón, creo que la transferencia de conocimiento y la implementación de todas estas recomendaciones es todo un reto y yo creo que como reto acá hay un grupo especialista que tiene el conocimiento, como hago yo para transmitir ese conocimiento al otro grupo de especialista a los otros profesionales de la salud en relación con la atrofia con muscular espinal, entonces yo considero también que es muy importante esta implementación, realizar una priorización y un seguimiento de esa priorización frente a todas estas preguntas que nos están haciendo para justamente garantizar un seguimiento a corto, mediano y largo plazo y que no quede en el olvido a lo largo del tiempo.

- **Moderador 1.** Perfecto y un poco teniendo en cuenta ese criterio que comentas como lo harías tú, si tu fueras la líder al respecto cómo lo harías.
- **Especialista 4.** Yo les comento y lo traigo acá a colación frente a una experiencia que tuve en este caso, no de atrofia muscular espinal, pero sí frente al desarrollo y posterior implementación de la guía de práctica clínica...se va la conexión...por tres causas diferentes. Entonces como ustedes saben la guía es todo un proceso muy largo, bueno que es basado en la evidencia, el documento para los profesionales, 800 páginas, porque las guías van dirigidas a los profesionales, entonces uno dice en la práctica normal como hace uno para leer tomar una decisión de un documento de 800 hojas, eso es muy difícil, hay una de 50 hojas eso sigue siendo complicado, y frente a lo que tu planteabas hoy, por ejemplo frente al flujograma eso fue una de las alternativas para llevar una formación muy precisa y una toma de decisión muy concretar en un momento muy específico los profesionales de salud, bien, ahora, frente a la implementación y frente a esa situación en salud muy específica claro allí pensando en esto justamente no en las ciudades, no es la situación de Colombia, está lejos de la situación de salud en Colombia fue justamente a través de ...se va la conexión...fue priorizar que se quería implementar y poder indagar como estamos haciendo ahorita en este grupo focal como se podría, con que herramientas específicas se podría contar para realizar la implementación en esa priorización en esa necesidad de lo que se necesita conocer frente a en este caso, el manejo del medicamento. Y allí vienen esas nuevas dinámicas en el uso de la tecnología como herramienta que facilita la comunicación pues fue a través de la telemedicina y allí desarrollar una serie de videos dirigidos a los profesionales, videos interactivos con la retroalimentación de que tanto se entendieron los conceptos y también digas eso se complementó con una información inicial, con una apertura, se hizo un curso, esa estrategia de telemedicina para este momento tan especial se hizo un curso también dirige a los profesionales buenos través de videos a través de actividades interactivas diferentes estrategias pedagógicas garantizar como esa transferencia allí pues del conocimiento en este momento frente a lo que se ha hecho, va allí, en la percepción muy cualitativa en lo que yo he podido indagar a otros colegas del equipo interdisciplinario el curso ha sido un hit completo porque tiene un elemento interactivo que llama mucho más la atención entonces reafirmando lo que planteaba

al inicio siento que realmente tiene que haber un cumulo de muchas estrategias y frente a los diferentes contextos a los cuales se puede enfrentar uno como profesional utilizar las que sea pertinentes, las que puedan en esos contextos, crear todo un cumulo de estrategias, es lo que creo.

- **Moderador 1.** Mil gracias, no sé si alguien tuviera una idea diferente sobre socialización y como dar a conocer estos lineamientos.
- **Especialista 6.** La idea del curso interactivo es una buena idea, la idea que yo tengo como cercana fue un curso de hipotonía que se hizo con la sociedad colombiana de Pediatría regional Bogotá, y periodoncia mente se viene sacando el curso en cada promoción de 150 200 pediatras que se están capacitando en eso y el curso se lleva a cabo hace dos años, entonces tiene una buena posibilidad digamos de llegar a una población grande y que tiene la otra ventaja y es el tiempo ellos ingresan cuando pueden y tienen la disponibilidad de hacerlo, entonces es una buena herramienta.
- **Moderador 1.** Alguien más considera algo diferente o todos consideran están de acuerdo en que igual necesitamos apoyarnos en múltiples estrategias, pero si pudiéramos delimitarlas unas podrían ser lo referente a línea de tiempo, los flujogramas de pronto algunos apoyos audiovisuales y el curso interactivo es lo que alzando a entender un poco de lo que han planteado, a hablar algo diferente de lo que ustedes consideren.
- **Especialista 7.** A mí me parece que sería importante cuando se realiza la formulación hacer en el mismo formato mires, hubiera algún tipo información al respecto y doy un ejemplo, cuando uno va a formular un opioide ahí mismo sale la casillita en rojo tecnología excusa para dolor neuropático, y con los siguiente códigos que tienen dolor neuropático si luego el análisis que se haya hecho de la evidencia que el opioide no sirve para el dolor neuropático y venia en rojo y viene en rojo cuando uno lo está formulado y ahí está la precaución la advertencia, no sé qué tanto podría servir esa estrategia dentro de la misma plataforma cuando se va a hacer la formulación del medicamento, que estén ahí bien claro que salgan, como pueden salir esas otras moléculas como les estoy diciendo el criterio de inclusión y exclusión y lo digo porque es que me surge a mí una duda real y es que estamos hablando de múltiples estrategias pedagógicas que se son sumamente importantes para que el personal de salud que va a estar implicado en la formulación vaya a formular el medicamento pero me preocupa que pareciera, yo sé que no es así pero pareciera que fuera una estrategia de mercadeo y al contrario lo que se buscaría, inconscientemente, estar incendio al usuario del personal de salud a que lo formule si porque estamos hablando que el video, que el folleto educativo, y eso es lo que nos llega a nosotros, los de los laboratorios, de toxina botulínica y de otras moléculas y se está estimando una formulación que aquí obviamente estamos hablando de que es algo mucho más delicado mucho más costo y yo creería que desde el punto de vista puntual y desde el punto de vista de la formalidad podría ver una advertencia como las hay como por ejemplo como les digo con los opioides poniendo por ejemplo y que hay para otra gran cantidad de moléculas en las cuales se diligencia el formato no pos, cuando se fuera a formular cualquier molécula cualquier ampolla de Nusinersen, salga ahí como en cualquier ha de esas otras moléculas criterios de inclusión y exclusión por lo menos, claro que si es importante hacer la otra socialización para que desde ese punto de vista pero yo creería que se podría hacer

también desde el formato memoria y que no aparezca no sé cómo campaña de mercadeo publicitaria, pero me daría a mí la presión, de que yo no manejara un paciente de eso y me llegara a mí de esa manera la información, yo diría no se algo como raro está pasando en el mipres uno siempre mira esa información cuando uno va a formular el medicamento, es mi opinión.

- **Moderador 1.** Gracias doctor, y si la idea no es tanto eso como promover el uso sino más en términos de cómo podemos orientar para que justamente hagan ese uso racional del medicamento, se buen uso del medicamento quisiera escuchar si de pronto hay alguna postura diferente o de lo contrario agradecerles mucho por la participación.
- **Especialista 4.** Por mi lado no, lo único es que si se va a ser un folleto lo de la exclusión quede en letra más grande, señalado bien con negrita y en letras rojas quizás y en letra que sea más grande que la otra.
- **Moderador 1.** Algo muy llamativo, eso sí nos parece bien que tuviéramos en cuenta eso. Bueno, gracias por su participación.



Anexo 4. Concepto sala especializada del INVIMA

3.8.4 NUSINERSEN

Fecha : 11/09/2020
Interesado : Famecolombia

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se aclare el alcance del grupo etario de la indicación del medicamento de la referencia, que fue descrito en el Acta No. 15 del 2019 SEMNNIMB numeral 3.8.8 versus la información del Acta No. 09 del 2020 SEMNNIMB en su numeral 3.7.4 para el uso del medicamento que cuenta con registro sanitario vigente.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara al interesado que en relación con el grupo etario para el medicamento nusinersén, el Acta No. 09 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.7.4 ratifica lo conceptuado en el Acta No. 15 de 2019 numeral 3.8.8 en el sentido de incluir niños hasta 6 años de edad, es decir que no hayan cumplido los 7 años.

3.8.5 SPINRAZA® 12 mg/5ml SOLUCIÓN INYECTABLE (NUSINERSEN)

Interesado: Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el alcance del grupo etario en la indicación del medicamento de la referencia.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara los conceptos de las Actas No. 13 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.7.9, Acta No. 14 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.6 y Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.8, en el sentido de indicar que la indicación del producto es como aparece a continuación y no como en las Actas mencionadas:

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:

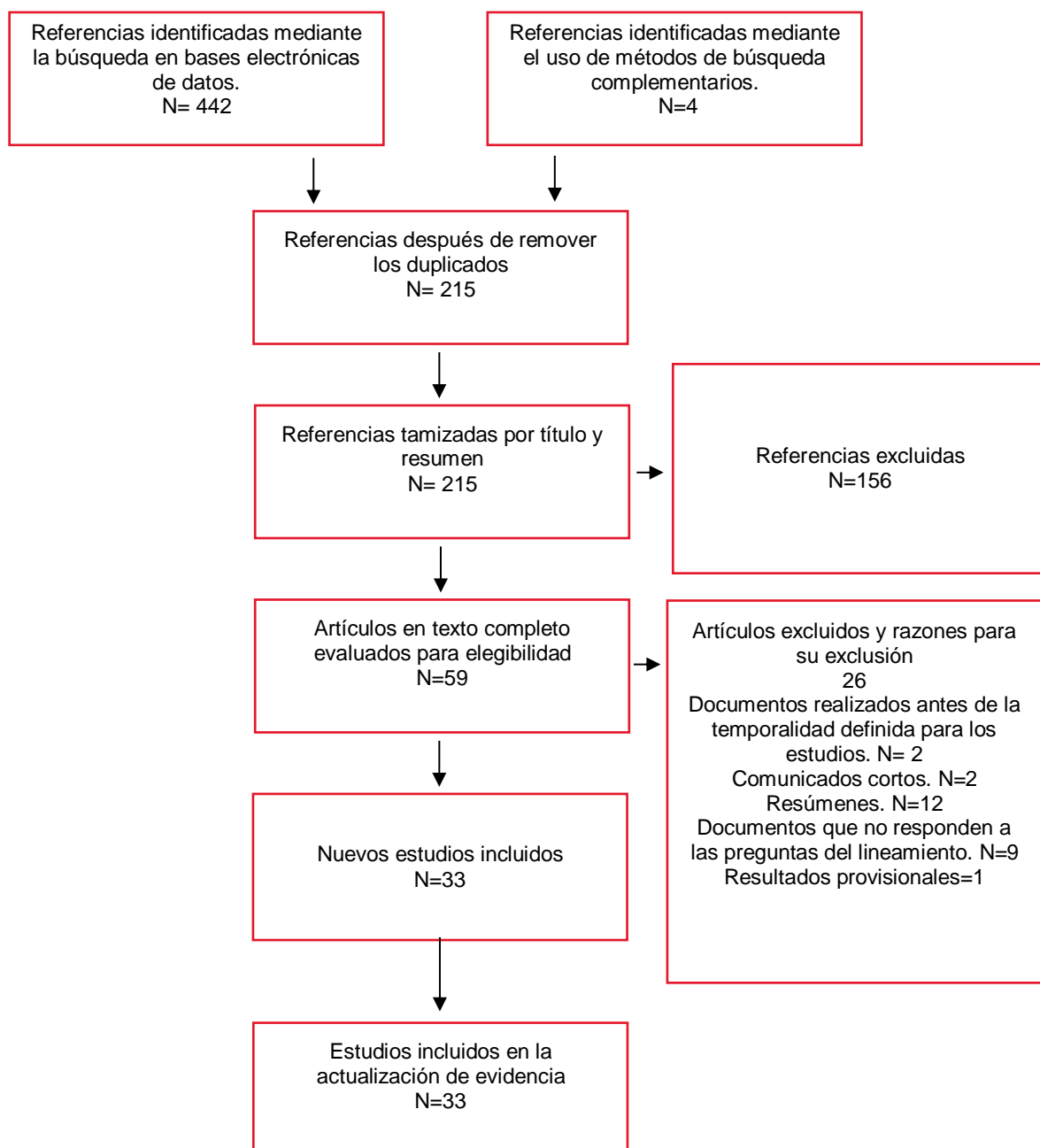
- tipo 1 (Werdnig-Hoffman) en menores de 6 meses
- tipo 2 y 3 en pacientes hasta los 6 años de edad, es decir, que no hayan cumplido los 7 años.

No hay información disponible sobre la eficacia de este medicamento a largo plazo.

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.

De la misma manera, la Sala ratifica el concepto del Acta No. 15 de 2019 SEMNNIMB, numeral 3.8.8 respecto a los requerimientos allí mencionados.

Anexo 5. Diagrama PRISMA



Anexo 6. Valoración metodológica de los estudios incluidos

ROBIS: evaluación del riesgo de sesgos en revisiones sistemáticas

Título de la revisión: Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review (11)

Autor principal y año de publicación: Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS.2020

Nombre de la persona que aplicó la evaluación: LUIS FERNANDO FUERTES V.

Fecha de la evaluación: 09/10/2020

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios
<p>Describe los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:</p>
<p>1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?</p> <p>Si</p>
<p>1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?</p> <p>Si</p>
<p>1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?</p> <p>Si</p>
<p>1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?</p> <p>Si</p>
<p>1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?</p> <p>Probablemente si</p>
<p>Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios</p> <p>Bajo</p>
<p>Justificación para la preocupación:</p>

Dominio 2: identificación y selección de los estudios
<p>Describe los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):</p>

<p>2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados? Probablemente si</p> <p>2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes? No hay información</p> <p>2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles cómo fue posible? Probablemente si</p> <p>2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma? No hay información</p> <p>2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios? No hay información</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios Poco claro</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>No hay información clara sobre búsquedas adicionales de información en otras bases de datos. No hay suficiente información sobre restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma. No hay información suficiente sobre métodos para minimizar el error en la selección de los estudios.</p>

<p>Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios</p>
<p>Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:</p>
<p>3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? No hay información</p> <p>3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados? No hay información</p> <p>3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?</p>

<p>Probablemente si</p> <p>3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?</p> <p>Probablemente si</p> <p>3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?</p> <p>No hay información</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para la preocupación:</p> <p>No hay información de métodos para minimizar el error de recolección de datos. No están disponible información suficiente sobre las características de los estudios. No hay información clara sobre la manera cómo fue evaluada la calidad metodológica y el riesgo de sesgo</p>

Dominio 4: síntesis y resultados
<p>Describa los métodos para la síntesis:</p> <p>4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?</p> <p>Si</p> <p>4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?</p> <p>Probablemente si</p> <p>4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?</p> <p>Probablemente si</p> <p>4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?</p> <p>Si</p> <p>4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?</p> <p>No hay información</p> <p>4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?</p> <p>No hay información</p>
<p>Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados</p> <p>Poco claro</p>

Justificación para la preocupación:

No hay información clara sobre el análisis realizado. No hay información sobre la solidez de los resultados. No hay información sobre la manera cómo se abordaron los sesgos de estudios primarios

Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Bajo	
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Poco claro	No hay información clara sobre búsquedas adicionales de información en otras bases de datos. No hay suficiente información sobre restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma. No hay información suficiente sobre métodos para minimizar el error en la selección de los estudios.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	No hay información de métodos para minimizar el error de recolección de datos. No está disponible información suficiente sobre las características de los estudios. No hay información clara sobre la manera cómo fue evaluada

		la calidad metodológica y el riesgo de sesgo
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Poco claro	No hay información clara sobre el análisis realizado. No hay información sobre la solidez de los resultados. No hay información sobre la manera cómo se abordaron los sesgos de estudios primarios.

Riesgo de sesgos en la revisión
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
<p>A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? Si</p> <p>B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Probablemente si</p> <p>C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Si</p>
<p>Riesgo de sesgos en la revisión</p> <p>Alto</p> <p>Justificación para el riesgo:</p>

Joanna Briggs Institute: Herramienta para la evaluación crítica de estudios observacionales no analíticos

Joanna Briggs Institute: Herramienta para la evaluación crítica de estudios observacionales no analíticos				
Criterio	Chacko, 2020	Sansone, 2020	Weaver, 2020	Weng, 2020
1. ¿Los criterios de inclusión en la muestra fueron definidos claramente?	Si	Si	Si	Si
2. ¿Los sujetos y en contexto del estudio fueron descritos en detalle?	Si	Si	Si	Si
3. ¿La exposición fue medida de una manera válida y confiable?	Si	Si	Si	Si
4. ¿Se usaron criterios objetivos y estandarizados para la medición de la condición?	Si	Si	Si	Si
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	No	No	No	Si
6. ¿Se declararon estrategias para tratar los factores de confusión?	No	No	No	Si
7. ¿Los desenlaces fueron medidos de una manera clara y confiable?	Si	Si	Si	Si
8. ¿Se usó el análisis estadístico apropiado?	Si	Si	Si	Si

Joanna Briggs Institute: Herramienta para la evaluación crítica de series de casos

Joanna Briggs Institute: Herramienta para la evaluación crítica de series de casos				
Criterio	Cartwright, 2020	Brollier, 2020	Cordts, 2020	Spiliopoulos, 2020
1. ¿Hubo criterios claros de inclusión en esta serie de casos?	Si	Si	Si	Si
2. ¿La condición fue medida de una manera estandarizada, confiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	Si	Si	Si	Si
3. ¿Se usaron métodos válidos para la identificación de la condición para todos los participantes incluidos en la serie de casos	Si	Si	Si	Si
4. ¿La serie de casos tuvo una inclusión consecutiva de los participantes?	Si	Si	Si	Si

5. ¿La serie de casos tuvo una inclusión completa de los participantes?	Si	Si	Si	Si
6. ¿Hubo un reporte claro de las variables demográficas de los participantes en el estudio?	Si	Si	Si	Si
7. ¿Hubo un reporte transparente de la información clínica de los participantes?	Si	Si	Si	Si
8. ¿Los desenlaces o los resultados del seguimiento fueron reportados de una manera transparente?	Si	Si	Si	Si
9. ¿Hubo un reporte claro de las características demográficas del sitio/clínica donde se presentaron los casos?	Si	Si	Si	Si
10. ¿El análisis estadístico fue el apropiado?	Si	Si	Si	Si

Anexo 7. Proceso de convocatoria para aplicación de estrategia de socialización

1. Introducción

Los procesos de socialización en el marco de los procesos de participación se consideran como un nivel consultivo de dicha participación y suelen ser el mecanismo más común para involucrar actores interesados en la medida en que posibilita un amplio alcance (1).

Dentro de los objetivos definidos en el marco del Contrato Interadministrativo No. 568 de 2020, Componente 1, Línea 1, se determinó una socialización de los lineamientos de uso racional de Nusinersen como estrategia fundamental para dar a conocer estos contenidos. El presente documento describe el proceso de convocatoria para llevar a cabo dicho proceso.

2. Objetivo

Realizar convocatoria de actores interesados en conocer el documento *“Lineamientos para el desarrollo de una estrategia de uso adecuado de Nusinersen en Atrofia Muscular Espinal (incluyendo el perfil de seguridad)”*

3. Metodología

Todo proceso de gestión de espacios participativos comienza con el requerimiento del espacio participativo a la Unidad de Métodos Cualitativos e Investigación Social, y con la identificación de los actores clave conforme el objetivo del espacio y la temática. Para el caso particular, este proceso de identificación se desarrolla en tres momentos: en un primer momento, se identifican las organizaciones a incluir en el proceso; en un segundo momento, se hace la verificación de los delegados y participantes de dichas entidades, buscando asegurar la representatividad y la adecuada participación; y en un tercer momento, se adoptan acciones correctivas, en caso de que ni la participación de los delegados, ni la representatividad de los actores esté asegurada.

A continuación, se describen las actividades adelantadas.

3.1. Identificación de actores

Para el caso en particular, la convocatoria de participación se inició a partir de la definición de las sociedades científicas y organizaciones requeridas para el proceso:



Tabla 1. Actores mapeados y convocados

No.	Entidad / Organización	Nombres y Apellidos. Invitación	Cargo	Correo electrónico
1	Asociación Colombiana de Neurología Infantil	JUAN CARLOS PÉREZ POVEDA	Presidente	informacion@asconi.com.co; asconi.co@gmail.com; juan.perez@asconi.com.co; diana.benitez@asconi.com.co
2	Asociación Colombiana de Neurología	CLAUDIA LUCÍA MORENO	Presidente	claudiamoreno-presidencia@acnweb.org; vicepresidencia@acnweb.org; secretario@acnweb.org
3	Asociación Colombiana de Genética Humana	SANDRA OSPINA LAGOS	Presidente	secretariapresidencia.acgh@gmail.com; presidencia.acgh@gmail.com; solospina@yahoo.es
4	Asociación Colombiana de Médicos Genetistas	GUSTAVO ADOLFO GIRALDO OSPINA	Presidente	gustavo.giraldo@upb.edu.co; jroasm@husi.org.co; ngarcia@umanizales.edu.co
5	Colegio Colombiano de Terapia Ocupacional	ESPERANZA RODRÍGUEZ FERRO	Presidente	info@tocolombia.org
6	Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación	ENRIQUE AVELINO ESTEVEZ RIVERA	Presidente	acmfr@acmfr.org; enriquea43@hotmail.com; anderssonrozo@hotmail.com
7	Instituto de Ortopedia Infantil Roosevelt	JOSÉ IGNACIO ZAPATA SÁNCHEZ	Director General	atencionalusuario@ioir.org.co; jzapata@ioir.org.co; mvelazquez@ioir.org.co
8	Fundación Valle de Lili	JUAN FERNANDO GÓMEZ		jfgomezcastro@gmail.com
9	Instituto de Genética Humana	JUAN CARLOS PRIETO	Profesor asistente	jpgrieto@javeriana.edu.co
10	Universidad de Caldas	NATALIA GARCÍA RESTREPO		natalia.garcia@ucaldas.edu.co
12	Sociedad Colombiana de Medicina Familiar (SOCMEF)	CATALINA ASCANIO NOREÑA	Presidente	cascanion@unal.edu.co, catalina.ascanio@hotmail.com, socmef@socmef.org centro@socmef.org, dorabernal1956@hotmail.com

11	Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (ASCOFAME)	GUSTAVO ADOLFO QUINTERO HERNÁNDEZ	Presidente Junta Directiva	asistente.direccion@ascofame.org.co, gustavo.quintero.md@gmail.com, gustavo.quintero@urosario.edu.co
12	Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación y desarrollo (AFIDRO)	YANETH CRISTINA GIHA TOVAR	Presidente Ejecutiva	yanethgiha@afidro.org
13	Instituto Nacional de Salud	MARTHA LUCÍA OSPINA MARTÍNEZ	Directora	mospina@ins.gov.co, contactenos@ins.gov.co,
14	Ministerio de Salud - Subdirección de Enfermedades No Transmisibles	NUBIA BAUTISTA	Subdirectora (E) de Enfermedades No Transmisibles	nbautista@minsalud.gov.co
15	Asociación Nacional de Empresarios de Colombia (ANDI)	ANA MARÍA VESGA GAVIRIA	Directora de la Cámara de la Industria Farmacéutica	avesga@andi.com.co

A la fecha todas las invitaciones fueron enviadas, para el día 1 de diciembre, con las indicaciones para conexión de Zoom y el link al canal de Youtube.

4. Referencias bibliográficas

1. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual de Participación y Deliberación [Internet]. 2014. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Archivos/65/Manual Participacion.pdf>