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

UNA GUÍA DE LA SOCIEDAD PERUANA DE NEUROLOGÍA

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA - ANEXOS

Mayo 2021

Grupo elaborador

Líder

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

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

Expertos temáticos

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

Equipo metodológico

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

Representantes de pacientes

- Quispe Alcántara, Juan Carlos (presidente) FAMILIAS AME PERÚ
- Burgos Esteves, Ruth Anyhelina. FAMILIAS AME PERÚ.
- Molina Hernández, Jhon Alexander. FAMILIAS AME PERÚ.
- Huamán Carnica, Rosario Milagros. FAMILIAS AME PERÚ.
- García Silva, Katheryne Joanna. FAMILIAS AME PERÚ.
- Rodríguez Berckermeyer, María Lourdes. Federación Peruana de Enfermedades Raras (FEPER)

Revisores externos

Revisor Metodológico

Mismo formato que para el revisor clínico

Revisores Externos

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

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

Financiamiento

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

Citación

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

Agradecimientos

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

Datos de contacto:

Correo electrónico: peggy.martinez.esteban@gmail.com

Teléfono: (+511) 999887130

TABLA DE CONTENIDO

Anexo N° 1. Registro de declaración de conflicto de intereses	6
Anexo N° 2. Talleres de formación	11
Anexo N° 3. Calificación de la importancia de los desenlaces por parte del GEG	12
Anexo N° 4. Validación con expertos	15
Anexo N° 5. Búsqueda de guías de práctica clínica.....	19
a. <i>Estrategia de búsqueda</i>	<i>19</i>
b. <i>Flujograma PRISMA.....</i>	<i>23</i>
c. <i>Estudios incluidos y excluidos.....</i>	<i>24</i>
Anexo N° 6. Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica.....	26
a. <i>Pregunta 1</i>	<i>26</i>
b. <i>Pregunta 2, 3, 4.....</i>	<i>31</i>
c. <i>Pregunta 5</i>	<i>43</i>
d. <i>Pregunta 6.....</i>	<i>51</i>
e. <i>Pregunta 7.....</i>	<i>59</i>
Anexo N° 7. Calidad de la evidencia.....	67
a. <i>Pregunta 1</i>	<i>67</i>
b. <i>Pregunta 2, 3, 4.....</i>	<i>68</i>
c. <i>Pregunta 5.....</i>	<i>69</i>
d. <i>Pregunta 6.....</i>	<i>70</i>
e. <i>Pregunta 7.....</i>	<i>71</i>
Anexo N° 8. Resumen de Hallazgos (SOF)	72
a. <i>Pregunta 1</i>	<i>72</i>
b. <i>Pregunta 2</i>	<i>73</i>
c. <i>Pregunta 3.....</i>	<i>74</i>
d. <i>Pregunta 4.....</i>	<i>75</i>
e. <i>Pregunta 5.....</i>	<i>76</i>
f. <i>Pregunta 6.....</i>	<i>80</i>
g. <i>Pregunta 7.....</i>	<i>83</i>
Anexo N° 9. Tablas de decisión	85
a. <i>Pregunta 1</i>	<i>85</i>
b. <i>Pregunta 2</i>	<i>87</i>
c. <i>Pregunta 3.....</i>	<i>89</i>
d. <i>Pregunta 4.....</i>	<i>90</i>
e. <i>Pregunta 5.....</i>	<i>91</i>

f. <i>Pregunta 6</i>	93
g. <i>Pregunta 7</i>	94
Anexo N° 10. Estrategias de comunicación y socialización	95

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME)

VERSIÓN EN EXTENSO

Anexo N° 1. Registro de declaración de conflicto de intereses

N°	Nombre	Actividades remuneradas o financiadas									Otras relaciones	Conducta
		Consultoría o asesoría	Empleado	Servicio de Portavoz	Preparación de manuscrito	Derechos de autor o patentes	Presentaciones educativas	Viajes o alojamientos	Proyectos de investigación	Otro		
1	Martinez Esteban, Peggy	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Apoyo financiero de Roche solicitado por la SPN	Declaración y participación plena
2	Durán Padrós, Alfredo Alfonso Juan	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
3	Abarca Barriga, Hugo Hernán	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
4	Medina Alva, María del Pilar	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
5	Méndez Dávalos, Carlos Fernando	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
6	Celis García, Luis Eduardo	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena

7	Tori Murgueytio, Alfredo Antonio	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
8	Chávez Pasco, Vilma Giulliana	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
9	Granados Guibovich, Katia Anahi	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
10	Guillén Pinto, Daniel	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
11	Espíritu Rojas, Elizabeth	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
12	Flores Bravo, Julio César	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
13	Graña Espinoza, Jessica Milagro	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
14	Alva Díaz, Carlos Alexander	Si, Sociedad Peruana de Neurología	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
15	Malaga Julca, Marco Moises	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
16	Huerta Rosario, Andrey Cristina	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena

17	Pacheco Barrios, Niels	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
18	Rodriguez Calienes, Aaron	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena
19	Osores, Mariela	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Declaración y participación plena

Anexo N° 2. Talleres de formación

a. Marco conceptual para la elaboración de Guías de Práctica Clínica

- **Fecha:** 19 de enero del 2021
- **Encargado:** Dr. Carlos Alva Díaz, Líder del equipo metodológico.
- **Objetivo general:** Informar al Grupo elaborador de la Guía (GEG) acerca del marco conceptual necesario para la elaboración de Guías de Práctica Clínica
- **Objetivos específicos:**
 - Explicar el proceso de búsqueda sistemática para Guías de Práctica Clínica
 - Presentar el proceso de elaboración de PICO
 - Definir la metodología de valoración de Desenlaces
- **Metodología**
 - Se realizó un taller con una exposición magistral corta y preguntas por los asistentes.

b. Taller para el uso de metodología GRADE en preguntas de diagnóstico

- **Fecha:** 19.01.2021
- **Encargado:** Dr. Carlos Alva Díaz, Líder del equipo metodológico.
- **Objetivo general:** Informar al GEG sobre la aplicación de la metodología GRADE en preguntas de diagnóstico
- **Objetivos específicos:**
 - Introducir al GEG a conceptos generales de la metodología GRADE
 - Explicar el proceso de evaluación de calidad de la evidencia en preguntas de diagnóstico usando la metodología GRADE
 - Presentar el proceso de “Evidencia a decisión” para preguntas de diagnóstico
- **Metodología**
 - Se realizó un taller con una exposición magistral corta y preguntas por los asistentes.

c. Taller para el uso de metodología GRADE en preguntas de tratamiento

- **Fecha:** 24.02.2021
- **Encargado:** Dr. Carlos Alva Díaz, Líder del equipo metodológico.
- **Objetivo general:** Informar al GEG sobre la aplicación de la metodología GRADE en preguntas de tratamiento
- **Objetivos específicos:**
 - Explicar el proceso de evaluación de calidad de la evidencia en preguntas de tratamiento usando la metodología GRADE
 - Presentar el proceso de “Evidencia a decisión” para preguntas de tratamiento
- **Metodología**
 - Se realizó un taller con una exposición magistral corta y preguntas por los asistentes.

Anexo N° 3. Calificación de la importancia de los desenlaces por parte del GEG

Pregunta PICO	Indicador	Revisor clínico					Prom	Representantes de pacientes		
		1	2	3	4	5		1	2	Prom
Pregunta 1: En pacientes con sospecha clínica de AME tipo 1,2 ó 3 ¿la realización de la electromiografía y velocidad de conducción (neuroconducción) es útil para establecer el diagnóstico presuntivo?	Sensibilidad	7	7	9	8	6	7.4	7	4	5.5
	Especificidad	6	7	6	8	5	6.4	8	4	6
	Valor predictivo positivo	7	7	6	8	7	7	4	4	4
	Valor predictivo negativo	8	7	9	8	5	7.4	4	4	4
	Likelihood Ratio +	7	7	9	8	6	7.4	6	4	5
	Likelihood Ratio -	7	7	6	8	5	6.6	4	4	4
	Tasa de detección	7	7	9	6	5	6.8	5	4	4.5
	Efectos adversos	3	7	4	4	7	5	1	4	2.5
Pregunta 2: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME tipo 1, 2 ó 3, ¿la prueba PCR es útil para establecer el diagnóstico definitivo?	Sensibilidad	8	8	9	1	8	6.8	8	4	6
	Especificidad	8	8	9	1	8	6.8	6	4	5
	Valor predictivo positivo	8	8	9	1	8	6.8	7	4	5.5
	Valor predictivo negativo	7	8	9	1	8	6.6	5	4	4.5
	Likelihood Ratio +	8	8	9	1	8	6.8	7	4	5.5
	Likelihood Ratio -	8	8	9	1	8	6.8	5	4	4.5
	Tasa de detección	9	8	9	1	7	6.8	8	4	6
	Efectos adversos	3	8	3	8	2	4.8	1	4	2.5
Pregunta 3: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME tipo 1,2 ó 3¿la	Sensibilidad	8	9	9	1	8	7	9	4	6.5
	Especificidad	8	9	9	1	9	7.2	9	4	6.5
	Valor predictivo positivo	8	9	9	1	8	7	8	4	6
	Valor predictivo negativo	8	9	9	1	8	7	8	4	6

prueba amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) es útil para establecer el diagnóstico definitivo?	Likelihood Ratio +	7	9	9	1	8	6.8	8	4	6
	Likelihood Ratio -	7	9	9	1	8	6.8	8	4	6
	Tasa de detección	8	9	9	1	7	6.8	9	4	6.5
	Efectos adversos	3	9	3	8	2	5	1	4	2.5
Pregunta 4: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME tipo 1,2 ó 3 ¿el secuenciamiento genético es útil para establecer el diagnóstico definitivo?	Sensibilidad	9	9	9	1	4	6.4	6	4	5
	Especificidad	9	9	9	1	4	6.4	7	4	5.5
	Valor predictivo positivo	8	9	9	1	4	6.2	7	4	5.5
	Valor predictivo negativo	8	9	9	1	4	6.2	7	4	5.5
	Likelihood Ratio +	8	9	9	1	4	6.2	7	4	5.5
	Likelihood Ratio -	8	9	9	1	4	6.2	7	4	5.5
	Tasa de detección	9	9	9	1	2	6	8	4	6
	Efectos adversos	3	9	3	8	2	5	2	4	3
Pregunta 5: En pacientes con AME1,2 y 3 ¿es eficaz y seguro el tratamiento con Nusinersen?	Mortalidad o tiempo para estar permanentemente en ventilación mecánica	8	6	5	2	6	5.4	8	9	8.5
	Efecto dependiente del número de copias del SMN2	8	8	3	1	8	5.6	9	9	9
	Mejora da función motora, incluyendo hitos motores que logre o mantenga.	7	8	8	2	5	6	8	9	8.5
	Capacidad para alimentarse vía oral	8	8	8	2	5	6.2	7	9	8
	Progresión de compromiso respiratorio	8	8	7	2	5	6	5	9	7
	Progresión de la escoliosis	7	8	5	2	5	5.4	5	9	7
	Riesgo de ingresos a UCI	8	8	8	2	2	5.6	4	9	6.5
	Calidad de vida	8	7	8	NA	4	6.7	7	9	8
	Efectos en: AME tipo 1, AME tipo 2 y 3, AME 3 no ambulantes y AME presintomáticos	8	7	5	2	6	5.6	7	9	8
	Tiempo para evidenciar efectos del medicamento en la progresión de la enfermedad	8	7	5	2	5	5.4	8	9	8.5
Efectos adversos o colaterales	8	7	8	4	6	6.6	5	9	7	
Pregunta 6: En pacientes con AME tipo 1,2 y 3 ¿es eficaz	Mortalidad o tiempo para estar permanentemente en ventilación mecánica	8	7	5	1	5	5.2	6	9	7.5
	Efecto dependiente del número de copias del SMN2	8	6	3	2	5	4.8	9	9	9

y seguro el tratamiento con Risdiplam?	Mejora da función motora, incluyendo hitos motores que logre o mantenga.	7	8	8	2	4	5.8	9	9	9
	Capacidad para alimentarse vía oral	8	8	8	2	4	6	7	9	8
	Progresión de compromiso respiratorio	8	8	7	2	4	5.8	6	9	7.5
	Progresión de la escoliosis	7	8	5	2	4	5.2	6	9	7.5
	Riesgo de ingresos a UCI	8	8	8	2	6	6.4	5	9	7
	Calidad de vida	8	8	8	2	3	5.8	9	9	9
	Efectos en: AME tipo I, AME tipo 2 y 3, AME 3 no ambulantes y AME presintomáticos	8	7	5	2	3	5	9	9	9
	Tiempo para evidenciar efectos del medicamento en la progresión de la enfermedad	8	7	5	2	5	5.4	7	9	8
	Efectos adversos o colaterales	8	7	8	8	4	7	8	9	8.5
Pregunta 7: En pacientes con AME tipo 1, ¿es eficaz y seguro el tratamiento con Zolgensma?	Mortalidad o tiempo para estar permanentemente en ventilación mecánica	8	8	5	2	5	5.6	5	9	7
	Efecto dependiente del número de copias del SMN2	3	5	3	2	5	3.6	8	9	8.5
	Mejora da función motora, incluyendo hitos motores que logre o mantenga.	8	8	8	2	5	6.2	8	9	8.5
	Capacidad para alimentarse vía oral	7	8	8	2	5	6	5	9	7
	Progresión de compromiso respiratorio	8	8	7	2	5	6	5	9	7
	Progresión de la escoliosis	7	8	5	2	5	5.4	5	9	7
	Riesgo de ingresos a UCI	8	8	8	2	5	6.2	5	9	7
	Calidad de vida	8	8	8	2	5	6.2	9	9	9
	Efectos en: AME tipo I, AME tipo 2 y 3, AME 3 no ambulantes y AME presintomáticos	8	8	5	2	4	5.4	9	9	9
	Tiempo para evidenciar efectos del medicamento en la progresión de la enfermedad	8	8	5	2	5	5.6	8	9	8.5
	Efectos adversos o colaterales	8	8	8	5	4	6.6	7	9	8

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

CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN PARA EL TAMIZAJE DE PACIENTES CON AME

El acceso a las pruebas de EMG debería estar garantizada en todas las regiones del país. **9 8 9 9 9 8.8**

DIAGNÓSTICO

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

En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME se recomienda realizar la prueba PCR. **9 9 9 9 9 9**

Cuando el resultado de PCR sea negativo, pero persista la sospecha clínica de AME realizar pruebas de secuenciación del gen SMN1. **9 9 7 8 7 8**

Pregunta 3: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME ¿la prueba amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) es útil para establecer el diagnóstico definitivo?

En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica para AME se recomienda realizar MLPA para establecer el diagnóstico de AME. **9 8 9 9 9 8.8**

En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica para AME se podría utilizar tanto PCR como MLPA para establecer el diagnóstico de AME. **9 8 7 9 8 8.2**

En caso de tener disponibilidad de ambas pruebas, PCR y MLPA, se podría optar por MLPA. **9 8 7 9 8 8.2**

La solicitud de la prueba MLPA debe incluir el estudio del gen SMN1 y SMN2. **9 8 9 9 9 8.8**

Ante la sospecha clínica de AME y resultado negativo de MLPA o en heterocigosis se debe realizar pruebas de secuenciación del gen SMN1. **9 8 9 9 9 8.8**

Pregunta 4: En pacientes con sospecha clínica y/o electromiográfica de AME, ¿el secuenciamiento genético es útil para establecer el diagnóstico definitivo?

En pacientes con resultados negativos de PCR o MLPA en quienes persista la sospecha clínica y/o de EMG para AME solicitar pruebas de secuenciación del gen SMN1. **9 8 9 8 9 8.6**

CONSIDERACIONES DE IMPLEMENTACIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO DE PACIENTES CON AME

Las autoridades sanitarias deberían implementar la realización de pruebas moleculares (PCR, MLPA y secuenciamiento) en centros de referencia nacional y determinar el flujo de envío de muestras que permitan una adecuado diagnóstico de pacientes con AME. **9 8 7 9 9 8.4**

TRATAMIENTO

Pregunta 5: En pacientes con AME tipo 1,2 ó 3 ¿es eficaz y seguro el tratamiento con Nusinersen?

En pacientes con AME tipo 1 se sugiere el uso de Nusinersen. **8 8 9 9 9 8.6**

En pacientes con AME tipo 2 se sugiere el uso de Nusinersen. **8 7 9 9 9 8.4**

Pregunta 6: En pacientes con AME tipo 1, 2 ó 3 ¿es eficaz y seguro el tratamiento con Risdiplam?

Para pacientes con AME tipo 1 se sugiere el uso de Risdiplam. **8 7 7 9 9 8**

Para pacientes con AME tipo 2 y 3 se sugiere el uso de Risdiplam. **9 8 9 9 9 8.8**

Pregunta 7: En pacientes con AME tipo 1 ¿es eficaz y seguro el tratamiento con Zolgensma?

Para pacientes con AME tipo 1 presintomáticos, con la evidencia actual, una recomendación a favor o en contra del uso de Zolgensma requiere una decisión a cargo de un comité de expertos y bajo una evaluación individualizada.

9 8 8 9 9

CONSIDERACIONES ADICIONALES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON AME

Realizar la elección de estos pacientes por un comité de expertos.

9 9 9 9 9

Seleccionar a los pacientes en etapas tempranas o presintomáticas de la enfermedad.

9 9 9 9 9

Iniciar la administración del medicamento tan pronto como se selecciona al paciente (tratamiento oportuno).

9 8 9 9 9

Valorar la continuidad del tratamiento, cuando las indicaciones del medicamento lo sugieran, en función de la respuesta clínica de cada paciente.

9 8 9 9 7

Informar a los familiares de forma completa y oportuna sobre los beneficios y riesgos del tratamiento con terapias génicas.

9 9 9 9 8

Recomendación: Es aquella recomendación basada en evidencia; PBPC: Puntos de Buena Práctica Clínica: Es aquella consideración que mejoraría la realización de recomendaciones y la atención de los pacientes, sin embargo, no se encuentra basada o su evidencia es aún escasa; Consideración de implementación: Es una recomendación de salud pública

Instrucciones: Coloque un puntaje del 1 al 9 si considera estar en desacuerdo con esta recomendación (1, 2 o 3), parcialmente de acuerdo con esta recomendación (4, 5 o 6), o de acuerdo con esta recomendación (7, 8 o 9).

Anexo N° 5. Búsqueda de guías de práctica clínica

d. Estrategia de búsqueda

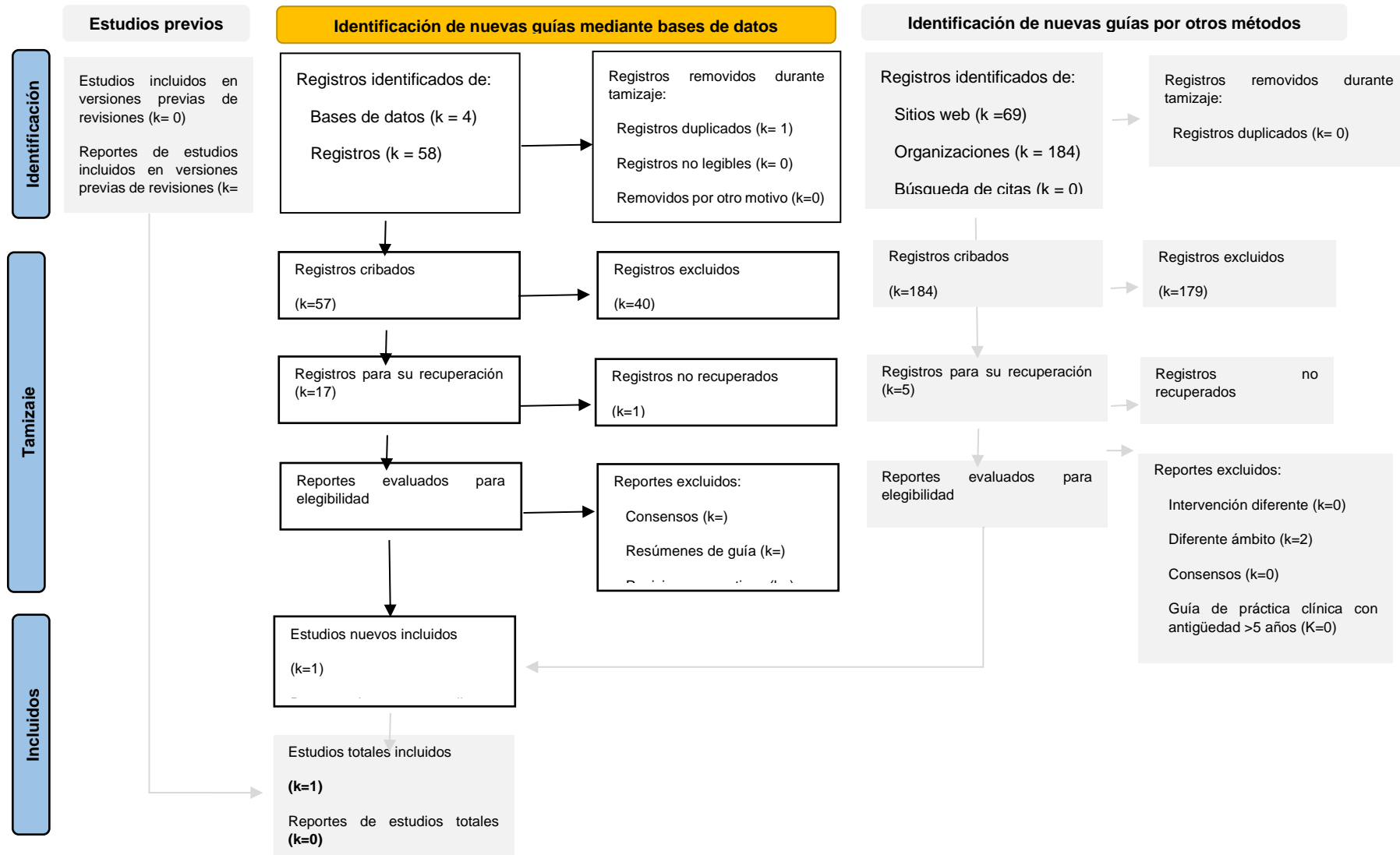
Sitios de búsqueda	Link	Términos de búsqueda	Resultados
Bases de datos			
Pubmed	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed	<ul style="list-style-type: none"> • (“Muscular Atrophy, Spinal”[Mesh] OR (Spinal Amyotroph*[tiab]) OR (Spinal Muscular Atroph*[tiab]) OR (Distal Spinal Muscular Atroph*[tiab]) OR (Hereditary Motor Neuronopath*[tiab]) OR (Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*[tiab]) OR “Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type”[tiab] OR (Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*[tiab]) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*[tiab]) OR (Progressive Muscular Atroph*[tiab]) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atroph*[tiab]) OR (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*[tiab]) OR (Bulbospinal Neuronopath*[tiab]) OR (Myelopathic Muscular Atroph*[tiab]) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*[tiab]) OR (Adult Spinal Muscular Atroph*[tiab])) AND (guideline[Publication Type] OR guideline*[All Fields] OR "practice guideline"[Publication Type] OR "practice guideline"*[All Fields] OR "guideline as topic" [MeSH Terms] OR "guideline* as topic"[All Fields] OR "practice guideline* as topic"[All Fields] OR "Clinical Practice Guideline"*[All Fields]) 	53

Google Scholar	https://scholar.google.com.pe/	<ul style="list-style-type: none"> allintitle: spinal muscular atrophy guidelines 	4
Google	https://www.google.com	<ul style="list-style-type: none"> allintitle: spinal muscular atrophy practice guidelines 	1
Epistemonikos GRADE guidelines repository	https://www.epistemonikos.org/en/groups/grade-guideline	<ul style="list-style-type: none"> spinal muscular atrophy 	0
Organismos recopiladores de GPC:			
Trip database	https://www.tripdatabase.com	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal from:2015 	69
Canadian Medical Association Infobase: Clinical Practice Guidelines (CPG)	https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practice-guidelines.aspx	<ul style="list-style-type: none"> "Muscular Atrophy, Spinal" OR "Hereditary Motor Neuronopathy" OR "Progressive Muscular Atrophy" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atrophy" OR "Bulbospinal Neuronopathy" OR "Myelopathic Muscular Atrophy" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy" 	7
Guidelines	https://www.guidelines.co.uk/	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal 	0
Guidelines International Network (G-I-N)	http://www.g-i-n.net/	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal 	0
National Guideline Clearinghouse (NGC)	https://www.guideline.gov/	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal 	96
National Health and Medical Research Council (NHMRC): Clinical Practice Guidelines	https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal 	0

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	http://www.sign.ac.uk/	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal 	0
Standards and Guidelines Evidence (SAGE)	https://www.sages.org/publications/guidelines-search/	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal 	0
American College of Physicians Clinical Practice Guidelines	https://www.acponline.org/clinical-information/guidelines	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal 	0
Best Practice Guidelines	http://rnao.ca/bpg	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal 	0
Base Internacional de guias GRADE	http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal 	0
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE)	https://www.nice.org.uk/	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal 	12
Australian Clinical Practice Guidelines	https://www.clinicalguidelines.gov.au	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal 	0
New Zealand Guidelines Group	http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal Busqueda Manual A – Z 	0
CENETEC – Centro Nacional de Excelencia	http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/?page_id=1939	<ul style="list-style-type: none"> Muscular Atrophy, Spinal Atrofia Muscular Espinal 	0

Tecnológica en Salud – Mexico			
GuíaSalud. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España	http://portal.guiasalud.es	<ul style="list-style-type: none"> • Muscular Atrophy, Spinal • Atrofia Muscular Espinal 	0
MINSALUD Colombia	http://gpc.minsalud.gov.co/SitePages/default.aspx	<ul style="list-style-type: none"> • Muscular Atrophy, Spinal • Atrofia Muscular Espinal 	0
RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA SISTEMÁTICA			242

e. Flujograma PRISMA



f. Estudios incluidos y excluidos

TÍTULO	AUTOR	AÑO	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
PUBMED			
Addendum: Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing	J. Deignan et. al	2020	Corrección de un consenso del 2011 Genet Med (2011)
Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing	T. Prior et. al	2016	Redición del consenso del 2011
Treatment Advances in Spinal Muscular Atrophy	Bharucha- Goebel et. al	2017	Revisión narrativa
Addendum: Technical standards and guidelines for spinal muscular atrophy testing	Deignan et. al	2020	Actualización y corrección de un consenso Genetics in Medicine 2016
Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrphy through Newborn Screening	Glascocka et. al	2018	Consenso
Health, wellbeing and lived experiences of adults with SMA: a scoping systematic review	Hamish et. al	2020	Scoping Systematic Review
Spinal Muscular Atrophy Diagnosed by Newborn Screening	Lopez-Chacon et. al	2019	Comentario de un consenso
Diagnosis and Management of Spinal Muscular Atrophy Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care	Mercuri et. al	2018	Consenso
Evidence in Focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy	American Academy of Neurology	2018	Revisión sistemática que analiza costoefectividad
Evidence-Based Physiatry Pediatric Neuromuscular Rehabilitation in the Era of Precision Medicine	Paganoni	2018	Consenso
Spinal Muscular Atrophy: Past, Present and Future	Lainie Friedman Ross	2019	Revisión narrativa
Reader response: Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Reporto f the Guideline Development, Dissemination, and Implementation	Jun-ichi Takanashi	2019	Respuesta a una revisión sistemática

Subcommittee of the American Academy of Neurology			
Motor Neurone Disease: Assessment and Management	NICE	2016 – Actualizado el 2019	Diferente población
ORGANIZACIONES ELABORADORAS Y RECOPIADORAS			
Evidence in focus: Nusinersen use in spinal muscular atrophy: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology	American Academy of Neurology	2018	Revisión sistemática que analiza costoefectividad
Carrier Screening for Genetic Conditions	The American College of Obstetricians and Gynecologist	2017	Diferente población
Nusinersen for Treating Spinal Muscular Atrophy	NICE	2016	Evaluación de Tecnología sanitaria
Risdiplam for Treating Spinal Muscular Atrophy in Children and Adult [ID1631]	NICE	En desarrollo (fecha probable 21/07/21)	Evaluación de Tecnología sanitaria
Motor Neurone Disease: Assessment and Management	NICE	2016 – Actualizado en 2019	Diferente población

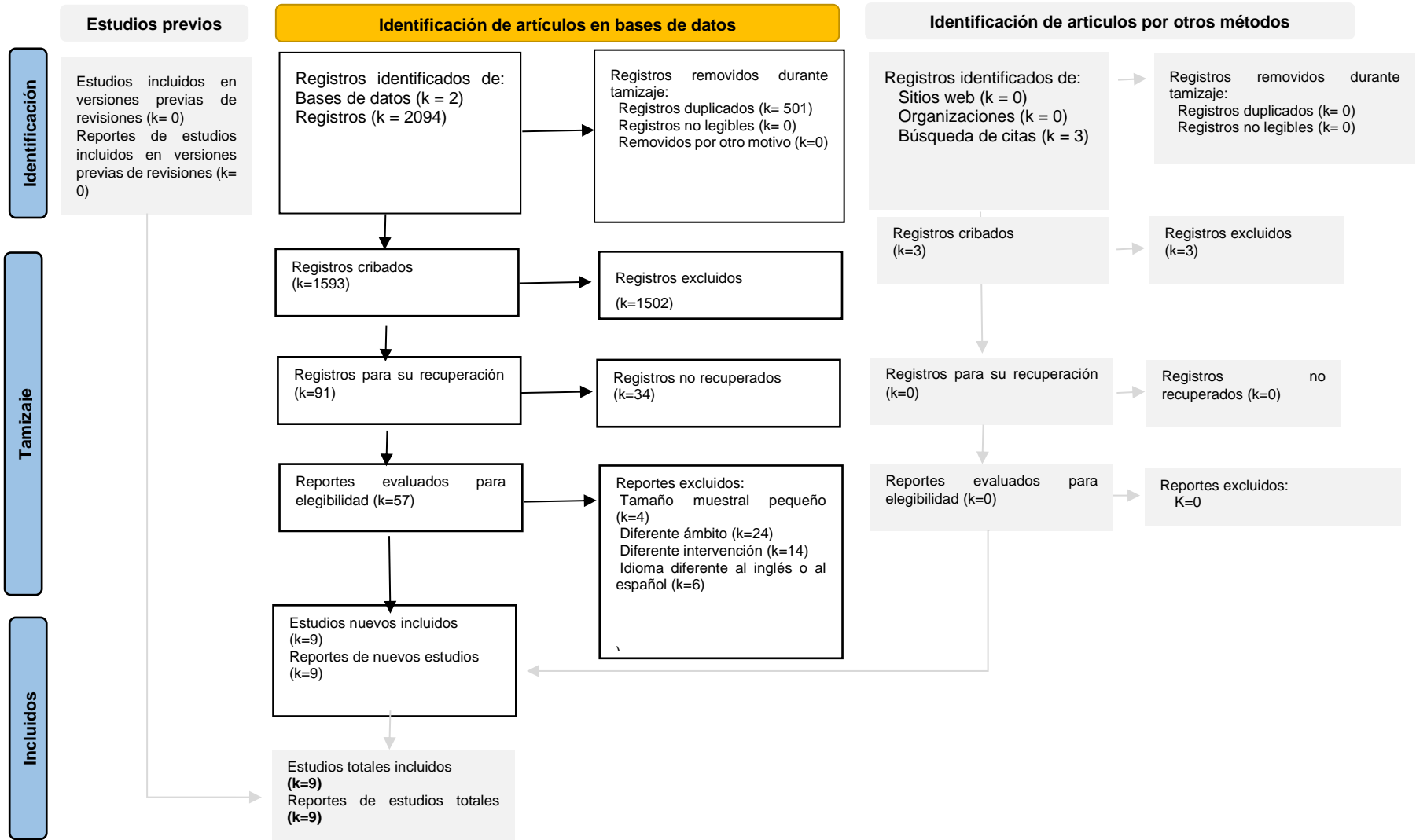
Anexo N° 6. Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

a. Pregunta 1

Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Diciembre del 2020		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	"spinal muscular atrophy"[Mesh] OR "spinal muscular atrophy"[Tiab]
#2	Intervención	"Electromyography"[Mesh] OR "electromyography"[Tiab] OR "nerve conduction velocity"[Mesh] OR "nerve conduction velocity"[tiab]
#3	Desenlace	"diagnosis"[Mesh] OR "Diagnosis"[tiab]
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2) AND #3
Base de datos: COCHRANE-CENTRAL		
Fecha de búsqueda: Diciembre del 2020		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	("spinal muscular atrophy ").ab.kw.sh.ti OR ("spinal muscular atrophy").ab.kw.ti
#2	Intervención	("Electromyography").ab.kw.sh.ti OR ("nerve conduction velocity").ab.kw.sh.ti
#4	TERMINO FINAL	#1 AND #2
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: Diciembre del 2020		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY ("spinal muscular atrophy" OR SMA)
#2	Intervención	TITLE-ABS-KEY (Electromyography OR "nerve conduction velocity").
#4	TERMINO FINAL	(#1 AND #2)

Flujograma PRISMA



Estudios excluidos

Estudios	Razón por la cual se excluyo
Renault F, et al. (1996). " Contribution of the electromyogram in the diagnosis of infantile spinal muscular atrophy in the neonatal period"	Idioma diferente al inglés o español
Bromberg, M. B., et al. (2003). "Counting motor units in chronic motor neuropathies]."	Diferente ámbito (Objetivo)
Hama T et al. (2012). " Discrimination of spinal and bulbar muscular atrophy from amyotrophic lateral sclerosis using sensory nerve action potentials"	Diferente ámbito (Objetivo)
Han, J. J. et al. (2008). " Diagnosis and Clinical Management of Spinal Muscular Atrophy".	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Araújo AP et al. (2005). "Diagnostic difficulties in spinal muscular atrophy".	Idioma diferente al inglés o español
Furukawa et al. (2015). "Diagnostic use of surface EMG in a patient with spinal muscular atrophy"	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Feng, S. W., et al. (2012). "[Correlation between genotypes and phenotypes in pseudohypertrophic muscular dystrophy	Idioma diferente al inglés o español
Renault, F. et. al. (2008). " Diagnostic value of electromyogram in congenital spinal muscular atrophy of the neonate."	Idioma diferente al inglés o español
Emery AE et al. (1997). "Electromyographic studies in parents of children with spinal muscular atrophy".	Diferente ámbito (población)
Renault F et al. (1983). Electromyographic findings in 50 cases of severe infantile spinal muscular atrophy (Werdnig-Hoffmann disease).	Idioma diferente al inglés o español
Rabie M et al. (2007). "Electromyography (EMG) accuracy compared to muscle biopsy in childhood"	Diferente ámbito (Población)
Higashihara M et al. (2011). "Evaluation of spinal and bulbar muscular atrophy by the clustering index method."	Diferente ámbito (población)
Sender, P et al. (2003). " Evaluation of the floppy infant."	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Samuel, G et al. (2012). " Inpatient EMG studies. Do they help with patient care?."	Diferente ámbito (población)
Visser J et. al. (2008) "Interpretation of electrodiagnostic findings in sporadic progressive muscular atrophy"	Diferente ámbito (población)
Chan, Y. W et. al. (1991) "Juvenile distal spinal muscular atrophy of upper extremities in Chinese males: A single fibre electromyographic study of arms and legs"	Diferente ámbito (tipo de publicación)

Estudios	Razón por la cual se excluyo
Volles, E et. al. (1990) Juvenile type of spinal muscular atrophy of upper limbs	Idioma diferente al inglés o español
Hirata, A et. al. (2000) Maximal and minimal motor conduction velocity in amyotrophic lateral sclerosis and X-linked bulbospinal muscular atrophy measured by Harayama's collision method	Diferente ámbito (población)
Barišić, N et. al. (1998) Molecular analysis and electromyoneurographic abnormalities in Croatian children with proximal spinal muscular atrophies	Tamaño muestral muy pequeño
Echenne B et. al. (1984) Motor nerve conduction velocity in early forms of infantile spinal amyotrophy. Diagnostic problems	Idioma diferente al inglés o español
Dorfman, L. J (1989) Motor unit firing rates and firing rate variability in the detection of neuromuscular disorders	Diferente ámbito (población)
Aydinli, N et. al. (2003) Muscle ultrasonography and electromyography correlation for evaluation of floppy infants	Diferente ámbito (población)
Ignatius J et. al. (1996) Nerve conduction velocity in severe childhood spinal muscular atrophy (SMA type I)	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Janssen, M (2019) Dynamic arm study: quantitative description of upper extremity function and activity of people with spinal muscular atrophy	Diferente ámbito (Objetivo)
Darbà, J. et. al. (2019) Patient characteristics and hospitalisation costs of spinal muscular atrophy in Spain: A retrospective multicentre database analysis	Diferente ámbito (Objetivo)
Imai, T. (1995) Preservation of central motor conduction in patients with spinal muscular atrophy type II	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Russell JW (1992) Predictive value of electromyography in diagnosis and prognosis of the hypotonic infant	Diferente ámbito (población)
Ndiaye, O (2002) Progressive spinal amyotrophy type I or Werdnig-Hoffman disease. Apropos of 5 cases in Dakar (Senegal)	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Higashihara M (2018) Quantitative Analysis of Surface Electromyography for Pediatric Neuromuscular Disorders	Diferente ámbito (población)
Giannini, A (2006) Respiratory failure in infants due to spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1	Diferente ámbito (tipo de publicación)

Estudios	Razón por la cual se excluyo
Shields Jr (1984) Single fiber electromyography in the differential diagnosis of myopathic limb girdle syndromes and chronic spinal muscular atrophy	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Arnold WD (2015) Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era	Diferente ámbito (tipo de publicación)
Chung, B. H. Y (2004) Spinal muscular atrophy: Survival pattern and functional status	Diferente ámbito (población)
Cetin, E (2009) The value of electromyography in the aetiological diagnosis of hypotonia in infants and toddlers	Idioma diferente al inglés o español
Inoue, M (2015) Type-specific selectivity pattern of skeletal muscle images in spinal muscular atrophy	Diferente ámbito (Objetivo)
B, Bady (1983) Value of electromyography in the child. Apropos of 1,624 examinations performed over a 3 year period	Diferente ámbito (población)
Kim, J. K (2012) X-linked bulbar and spinal muscular atrophy; experiences from a single center	Diferente ámbito (población)

b. Pregunta 2, 3 y 4

Estrategia de búsqueda

Para la pregunta 2, 3 y 4 se realizó una única estrategia de búsqueda que se presenta a continuación:

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1	<p>P: Pacientes con sospecha de Atrofia Muscular Espinal</p> <p>I: Estudio molecular: PCR, MLPA, Secuenciamiento.</p> <p>C: Gold Estándar según los estudios</p> <p>O: sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, likelihood ratio, tasa de detección</p>	PRIMARIO	01/01/2002 a 20/12/2020	<ul style="list-style-type: none"> ● Pubmed: ● Scopus: 	79/14

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: Diciembre del 2020		
Filtros: Estudios primarios		
	Descripción	Término
#1	Población	"muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR "atrophy spinal muscular"[Title/Abstract] OR "spinal amyotrophy"[Title/Abstract] OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields] OR "Amyotrophies"[All Fields] OR "Amyotrophy"[All Fields]) AND "Spinal"[Title/Abstract]) OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields])

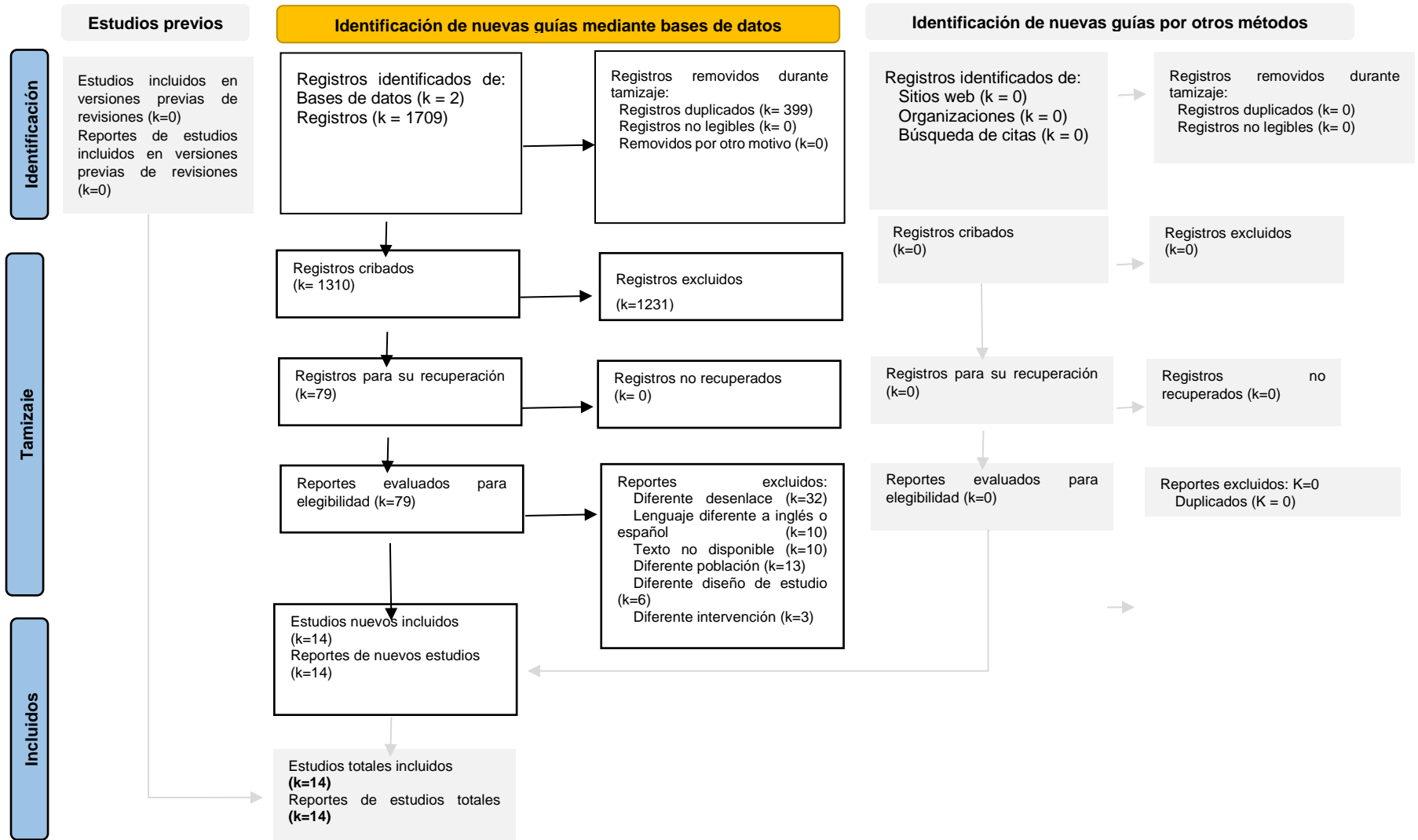
	<p>OR "muscular atrophy"[All Fields] OR "Amyotrophies"[All Fields] OR "Amyotrophy"[All Fields]) AND "Spinal"[Title/Abstract]) OR "spinal amyotrophies"[Title/Abstract] OR "spinal muscular atrophy"[Title/Abstract] OR "distal spinal muscular atrophy"[Title/Abstract] OR "spinal muscular atrophy distal"[Title/Abstract] OR "hereditary motor neuronopathy"[Title/Abstract] OR "hereditary motor neuropathies"[Title/Abstract] OR (((("Motor"[All Fields] OR "motor s"[All Fields] OR "motoric"[All Fields] OR "motorically"[All Fields] OR "motorics"[All Fields] OR "motoring"[All Fields] OR "motorisation"[All Fields] OR "motorised"[All Fields] OR "motorization"[All Fields] OR "motorized"[All Fields] OR "motors"[All Fields]) AND ("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields])) AND "Hereditary"[Title/Abstract]) OR (((("Motor"[All Fields] OR "motor s"[All Fields] OR "motoric"[All Fields] OR "motorically"[All Fields] OR "motorics"[All Fields] OR "motoring"[All Fields] OR "motorisation"[All Fields] OR "motorised"[All Fields] OR "motorization"[All Fields] OR "motorized"[All Fields] OR "motors"[All Fields]) AND ("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields])) AND "Hereditary"[Title/Abstract]) OR ((("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "hereditary motor"[Title/Abstract]) OR ((("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "hereditary motor"[Title/Abstract]) OR ((("Scapuloperoneal"[All Fields] AND "Form"[All Fields]) AND "spinal muscular atrophy"[Title/Abstract]) OR ("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("Spinal"[All Fields] AND "Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields])) AND "scapuloperoneal form"[Title/Abstract]) OR "spinal muscular atrophy scapuloperoneal"[Title/Abstract] OR (((("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields] OR "Amyotrophies"[All Fields] OR "Amyotrophy"[All Fields]) AND ("neurogenic"[All Fields] OR "neurogenically"[All Fields] OR "neurogenics"[All Fields]) AND "Scapuloperoneal"[All Fields] AND ("new england"[MeSH Terms] OR ("new"[All Fields] AND "england"[All Fields]) OR "new england"[All Fields])) AND "Type"[Title/Abstract]) OR "scapuloperoneal spinal muscular atrophy"[Title/Abstract] OR ("Oculopharyngeal"[All Fields] AND "spinal muscular atrophy"[Title/Abstract]) OR ((("muscular atrophy, spinal"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields] AND "Spinal"[All Fields]) OR "spinal muscular atrophy"[All Fields] OR ("Spinal"[All Fields] AND "Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields])) AND "Oculopharyngeal"[Title/Abstract]) OR "progressive muscular atrophy"[Title/Abstract] OR ((("atrophie"[All Fields] OR "Atrophy"[MeSH Terms] OR "Atrophy"[All Fields] OR "atrophied"[All Fields] OR "Atrophies"[All Fields] OR "atrophying"[All Fields]) AND "progressive muscular"[Title/Abstract]) OR ((("atrophie"[All Fields] OR "Atrophy"[MeSH Terms] OR "Atrophy"[All Fields] OR "atrophied"[All Fields] OR "Atrophies"[All Fields] OR "atrophying"[All Fields]) AND "progressive muscular"[Title/Abstract]) OR ((("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophies"[All Fields]) OR "muscular atrophies"[All Fields]) AND "Progressive"[Title/Abstract]) OR "muscular atrophy progressive"[Title/Abstract] OR "progressive muscular atrophies"[Title/Abstract] OR "progressive myelopathic muscular atrophy"[Title/Abstract] OR</p>
--	--

		<p>("Myelopathic"[All Fields] AND "muscular atrophy progressive"[Title/Abstract]) OR "progressive proximal myelopathic muscular atrophy"[Title/Abstract] OR (((("Proximal"[All Fields] OR "proximalization"[All Fields] OR "proximalize"[All Fields] OR "proximalized"[All Fields] OR "proximalizes"[All Fields] OR "proximalizing"[All Fields] OR "proximally"[All Fields] OR "proximals"[All Fields]) AND "Myelopathic"[All Fields]) AND "muscular atrophy progressive"[Title/Abstract]) OR "bulbospinal neuronopathy"[Title/Abstract] OR ("Bulbospinal"[All Fields] AND "Neuronopathies"[Title/Abstract]) OR (("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "Bulbospinal"[Title/Abstract]) OR (("Neuronopathies"[All Fields] OR "Neuronopathy"[All Fields]) AND "Bulbospinal"[Title/Abstract]) OR "myelopathic muscular atrophy"[Title/Abstract] OR (("atrofie"[All Fields] OR "Atrophy"[MeSH Terms] OR "Atrophy"[All Fields] OR "atrophied"[All Fields] OR "Atrophies"[All Fields] OR "atrophying"[All Fields]) AND "myelopathic muscular"[Title/Abstract]) OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields]) AND "Myelopathic"[Title/Abstract]) OR "adult onset spinal muscular atrophy"[Title/Abstract] OR "adult onset spinal muscular atrophy"[Title/Abstract] OR (("muscular atrophy"[MeSH Terms] OR ("Muscular"[All Fields] AND "Atrophy"[All Fields]) OR "muscular atrophy"[All Fields]) AND "adult spinal"[Title/Abstract]) OR "adult spinal muscular atrophy"[Title/Abstract]</p>
#2	Intervención	<p>"molecular diagnostic techniques"[MeSH Terms] OR "polymerase chain reaction"[MeSH Terms] OR "multiplex polymerase chain reaction"[MeSH Terms] OR "high throughput nucleotide sequencing"[MeSH Terms] OR "sequence analysis, dna"[MeSH Terms] OR (("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "Diagnostic"[All Fields] OR "diagnostical"[All Fields] OR "diagnostically"[All Fields] OR "diagnostics"[All Fields]) AND "technique molecular"[Title/Abstract]) OR "diagnostic techniques molecular"[Title/Abstract] OR "molecular diagnostic technique"[Title/Abstract] OR (("methods"[MeSH Subheading] OR "methods"[All Fields] OR "Techniques"[All Fields] OR "methods"[MeSH Terms] OR "Technique"[All Fields] OR "technique s"[All Fields]) AND "molecular diagnostic"[Title/Abstract]) OR "techniques molecular diagnostic"[Title/Abstract] OR (("Molecular"[All Fields] OR "moleculars"[All Fields]) AND "diagnostic technics"[Title/Abstract]) OR (((("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "Diagnostic"[All Fields] OR "diagnostical"[All Fields] OR "diagnostically"[All Fields] OR "diagnostics"[All Fields]) AND ("Technic"[All Fields] OR "Technics"[All Fields])) AND "Molecular"[Title/Abstract]) OR (("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "Diagnostic"[All Fields] OR "diagnostical"[All Fields] OR "diagnostically"[All Fields] OR "diagnostics"[All Fields]) AND "technics molecular"[Title/Abstract]) OR (("Molecular"[All Fields] OR "moleculars"[All Fields]) AND "diagnostic technic"[Title/Abstract]) OR (("Technic"[All Fields] OR "Technics"[All Fields]) AND "molecular diagnostic"[Title/Abstract]) OR (("Technic"[All Fields] OR "Technics"[All Fields]) AND "molecular diagnostic"[Title/Abstract]) OR "molecular testing"[Title/Abstract] OR "testing molecular"[Title/Abstract] OR "molecular diagnostic testing"[Title/Abstract] OR "diagnostic testing molecular"[Title/Abstract] OR (("test s"[All Fields] OR "tested"[All Fields] OR "Testing"[All Fields] OR "testings"[All Fields] OR "tests"[All Fields]) AND "molecular</p>

		<p>diagnostic"[Title/Abstract]) OR "polymerase chain reactions"[Title/Abstract] OR "reaction polymerase chain"[Title/Abstract] OR "reactions polymerase chain"[Title/Abstract] OR "PCR"[Title/Abstract] OR "inverse pcr"[Title/Abstract] OR "pcr inverse"[Title/Abstract] OR "inverse polymerase chain reaction"[Title/Abstract] OR "nested polymerase chain reaction"[Title/Abstract] OR "nested pcr"[Title/Abstract] OR "pcr nested"[Title/Abstract] OR "anchored pcr"[Title/Abstract] OR "pcr anchored"[Title/Abstract] OR "anchored polymerase chain reaction"[Title/Abstract] OR "MLPA"[Title/Abstract] OR "multiplex pcr"[Title/Abstract] OR "pcr multiplex"[Title/Abstract] OR "multiplex ligation dependent probe amplification"[Title/Abstract] OR "multiplex ligation dependent probe amplification"[Title/Abstract] OR "triplex polymerase chain reaction"[Title/Abstract] OR "triplex pcr"[Title/Abstract] OR "pcr triplex"[Title/Abstract] OR "high throughput nucleotide sequencing"[Title/Abstract] OR "high throughput nucleotide sequencing"[Title/Abstract] OR (("nucleotid"[All Fields] OR "nucleotides"[MeSH Terms] OR "nucleotides"[All Fields] OR "Nucleotide"[All Fields] OR "nucleotidic"[All Fields]) AND "sequencing high throughput"[Title/Abstract]) OR (("base sequence"[MeSH Terms] OR ("base"[All Fields] AND "Sequence"[All Fields]) OR "base sequence"[All Fields] OR "Sequence"[All Fields] OR "sequences"[All Fields] OR "sequence analysis"[MeSH Terms] OR ("Sequence"[All Fields] AND "Analysis"[All Fields]) OR "sequence analysis"[All Fields] OR "Sequencing"[All Fields] OR "sequence s"[All Fields] OR "sequenceable"[All Fields] OR "sequenced"[All Fields] OR "sequenceing"[All Fields] OR "sequencer"[All Fields] OR "sequencers"[All Fields] OR "sequencies"[All Fields] OR "sequencings"[All Fields]) AND "high throughput nucleotide"[Title/Abstract]) OR "next generation sequencing"[Title/Abstract] OR "next generation sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing next generation"[Title/Abstract] OR "illumina sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing illumina"[Title/Abstract] OR "ion torrent sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing ion torrent"[Title/Abstract] OR "ion proton sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing ion proton"[Title/Abstract] OR "deep sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing deep"[Title/Abstract] OR "high throughput rna sequencing"[Title/Abstract] OR "high throughput rna sequencing"[Title/Abstract] OR (("RNA"[MeSH Terms] OR "RNA"[All Fields]) AND "sequencing high throughput"[Title/Abstract]) OR "sequencing high throughput rna"[Title/Abstract] OR "massively parallel sequencing"[Title/Abstract] OR "massively parallel sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing massively parallel"[Title/Abstract] OR "Pyrosequencing"[Title/Abstract] OR "high throughput sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing massively parallel"[Title/Abstract] OR "sequencing high throughput"[Title/Abstract] OR "high throughput dna sequencing"[Title/Abstract] OR "dna sequencing high throughput"[Title/Abstract] OR "high throughput dna sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing high throughput dna"[Title/Abstract] OR "analyses dna sequence"[Title/Abstract] OR "dna sequence analyses"[Title/Abstract] OR "sequence analyses dna"[Title/Abstract] OR "analysis dna sequence"[Title/Abstract] OR "dna sequence analysis"[Title/Abstract] OR (("base sequence"[MeSH Terms] OR ("base"[All Fields] AND "Sequence"[All Fields]) OR "base sequence"[All Fields] OR "Sequence"[All Fields] OR "sequences"[All Fields] OR "sequence analysis"[MeSH Terms] OR ("Sequence"[All Fields] AND "Analysis"[All Fields]) OR "sequence analysis"[All Fields] OR "Sequencing"[All Fields] OR "sequence s"[All Fields] OR</p>
--	--	--

		"sequenceable"[All Fields] OR "sequenced"[All Fields] OR "sequenceing"[All Fields] OR "sequencer"[All Fields] OR "sequencers"[All Fields] OR "sequences"[All Fields] OR "sequencings"[All Fields]) AND "determinations dna"[Title/Abstract] OR (("Analysis"[MeSH Subheading] OR "Analysis"[All Fields] OR "Determination"[All Fields] OR "determinant"[All Fields] OR "determinants"[All Fields] OR "determinate"[All Fields] OR "determined"[All Fields] OR "determinates"[All Fields] OR "determinating"[All Fields] OR "Determinations"[All Fields] OR "determine"[All Fields] OR "determined"[All Fields] OR "determines"[All Fields] OR "determining"[All Fields]) AND "dna sequence"[Title/Abstract] OR "sequence determination dna"[Title/Abstract] OR "dna sequence determinations"[Title/Abstract] OR "dna sequencing"[Title/Abstract] OR "sequencing dna"[Title/Abstract] OR ("Analysis"[MeSH Subheading] OR "Analysis"[All Fields] OR "Determination"[All Fields] OR "determinant"[All Fields] OR "determinants"[All Fields] OR "determinate"[All Fields] OR "determined"[All Fields] OR "determinates"[All Fields] OR "determinating"[All Fields] OR "Determinations"[All Fields] OR "determine"[All Fields] OR "determined"[All Fields] OR "determines"[All Fields] OR "determining"[All Fields]) AND "dna sequence"[Title/Abstract]) OR "dna sequence determination"[Title/Abstract]
#3	TERMINO FINAL	(#1 AND #2)
Base de datos: SCOPUS		
Fecha de búsqueda: Diciembre del 2020		
Filtros: Estudios primarios		
	Descripción	Término
#1	Población	TITLE-ABS-KEY (muscular AND atrophy, AND spinal)
#2	Intervención	(TITLE-ABS-KEY (molecular AND diagnostic AND techniques) OR TITLE-ABS-KEY (polymerase AND chain AND reaction) OR TITLE-ABS-KEY (multiplex AND polymerase AND chain AND reaction) OR TITLE-ABS-KEY (high-throughput AND nucleotide AND sequencing) OR TITLE-ABS-KEY (sequence AND analysis, AND dna))
#3	TERMINO FINAL	#1 AND #2

Flujograma PRISMA



Estudios de incluidos y excluidos

Estudios	Razón por la cual se excluyo
Alias et al. Accuracy of marker analysis, quantitative real-time polymerase chain reaction, and multiple ligation-dependent probe amplification to determine SMN2 copy number in patients with spinal muscular atrophy.	Diferente desenlace
Moutou et al. Allele-specific amplification for preimplantation genetic diagnosis (PGD) of spinal muscular atrophy	Diferente desenlace
Jedrejowska et al. Application of a rapid non-invasive technique in the molecular diagnosis of spinal muscular atrophy (SMA)	Texto no disponible
Zou et al. Application of droplet digital PCR technology for genetic testing and prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy	Texto no disponible
Zhang et al. Application of quantitative analysis of survival motor neuron copy number in gene diagnosis for type III spinal muscular atrophy	Texto no disponible
Lu et al. Application of real-time PCR analysis of the SMN1 gene in the carrier testing of spinal muscular atrophy	Texto no disponible
Lu et al. [Application of real-time PCR analysis of the SMN1gene in the carrier testing of spinal muscular atrophy]	Texto no disponible
Xia et al. Carrier screening for spinal muscular atrophy with a simple test based on melting analysis	Diferente población
Jiang et al. Clinical application of real-time PCR for the detection of genetic mutations underlying spinal muscular atrophy	Texto no disponible
Swaminathan et al. Deletion analysis of spinal muscular atrophy in southern Indian population	Diferente desenlace
Zou et al. Denaturing high-performance liquid chromatography coupled with multiplex PCR for rapid detection of large duplications or deletions in patients with Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy	Lenguaje diferente
Saugier-Veber et al. Detection of heterozygous SMN1 deletions in SMA families using a simple fluorescent multiplex PCR method [2]	Diferente desenlace

Tomaszewics et al. Detection of homozygous and heterozygous SMN deletions of spinal muscular atrophy in a single assay with multiplex ligation-dependent probe amplification	Lenguaje diferente
Cao et al. Detection of homozygous deletions in spinal muscular atrophy with genomic DNA sequencing	Lenguaje diferente
Lu et al. Detection of survival motor neuron gene deletions using allele-specific amplification in patients with spinal muscular atrophy	Texto no disponible
Akbari et al. Determination of exon 7 SMN1 deletion in Iranian patients and heterozygous carriers by quantitative real-time PCR	Diferente desenlace
Anuhf et al. Determination of SMN1 and SMN2 copy number using TaqMan™ technology	Diferente desenlace
Yoon et al. Determination of SMN1 and SMN2 copy numbers in a Korean population using multiplex ligation-dependent probe amplification	Diferente desenlace
Jiang et al. Development and validation of a 4-color multiplexing spinal muscular atrophy (SMA) genotyping assay on a novel integrated digital PCR instrument	Diferente desenlace
Wei et al. Development and validation of a haplotype-free technique for non-invasive prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy	Diferente población
Ning et al. Development of genetic diagnostic assay on spinal muscular atrophy	Texto no disponible
Parsons et al. Diagnosis of spinal muscular atrophy in an SMN non-deletion patient using a quantitative PCR screen and mutation analysis	Diferente diseño
Morikawa et al. Diagnosis of spinal muscular atrophy via high-resolution melting analysis symmetric polymerase chain reaction without probe: A screening evaluation for SMN1 deletions and intragenic mutations	Diferente desenlace
Su et al. Establishment and preliminary application of single cell nested polymerase chain reaction technique in spinal muscular atrophy	Lenguaje diferente
Cao et al. Gene diagnosis for spinal muscular atrophy and its application study	Lenguaje diferente
Abbaszadegan et al. Gene dosage analysis of proximal spinal muscular atrophy carriers using real-time PCR	Diferente población

Li et al. Genetic diagnosis and gene sequencing of spinal muscular atrophy	Lenguaje diferente
Li et al. Genetic diagnosis and prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy by restriction endonucleases digestion of PCR product	Intervención diferente
Solviov et al. Implementation of the quantitative real-time PCR for the molecular-genetic diagnostics of spinal muscular atrophy	Diferente desenlace
Jin et al. Limitation of PCR-RFLP method for the detection of genetic mutations in spinal muscular atrophy	Lenguaje diferente
Mailman et al. Molecular analysis of spinal muscular atrophy and modification of the phenotype by SMN2	Diferente desenlace
Rochette et al. Molecular diagnosis of non-deletion SMA patients using quantitative PCR of SMN exon 7	Diferente desenlace
Zelinkova et al. Molecular diagnosis of spinal and bulbar muscular atrophy in Slovakia	Diferente desenlace
Zeng et al. Molecular diagnosis of spinal muscular atrophy by multiplex ligation-dependent probe amplification	Diferente diseño
Vidal-Folch et al. Multiplex droplet digital PCR method applicable to newborn screening, carrier status, and assessment of spinal muscular atrophy	Diferente desenlace
Arklblad et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification improves diagnostics in spinal muscular atrophy	Diferente diseño
Wijaya et al. Nested PCR amplification secures DNA template quality and quantity in real-time mCOP-PCR screening for SMA	Diferente desenlace
Shinohara et al. New, improved version of the mcop-pcr screening system for detection of spinal muscular atrophy gene (SMN1) deletion	Diferente desenlace
Zhao et al. NGS-based spinal muscular atrophy carrier screening of 10,585 diverse couples in China: a pan-ethnic study	Diferente población
Van der Steege et al. PCR-based DNA test to confirm clinical diagnosis of autosomal recessive spinal muscular atrophy	Diferente diseño

Wu et al. PCR-RFLP in gene diagnosis of spinal muscular atrophy	Lenguaje diferente
They-they et al. Phenotype-genotype correspondance in spinal muscular atrophy in a moroccan family	Diferente diseño
Ogino et al. Quantification of PCR Bias caused by a single nucleotide polymorphism in SMN gene dosage analysis	Diferente desenlace
Feldkotter et al. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightcycler PCR: Fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy	Diferente desenlace
Su et al. Quantitative analysis of SMN1 and SMN2 genes based on DHPLC: A highly efficient and reliable carrier-screening test	Diferente población
Long et al. Quantitative analysis of SMN1 and SMN2 genes based on DHPLC: A reliable method for detection of non-homozygous patients with spinal muscular atrophy	Lenguaje diferente
Saito et al. Quantitative analysis of SMN2 based on real-time PCR: Correlation of clinical severity and SMN2 gene dosage	Diferente desenlace
Ding et al. Quantitative analysis of SMN gene copies in spinal muscular atrophy	Diferente desenlace
Passon et al. Quick MLPA test for quantification of SMN1 and SMN2 copy numbers	Diferente desenlace
Baris et al. Rapid diagnosis of spinal muscular atrophy using tetra-primer ARMS PCR assay: Simultaneous detection of SMN1 and SMN2 deletion	Diferente intervención
Saadah et al. A Rapid, Accurate and Simple Screening Method for Spinal Muscular Atrophy: High-Resolution Melting Analysis Using Dried Blood Spots on Filter Paper	Texto no disponible
Gomez-Curet et al. Robust quantification of the SMN gene copy number by real-time TaqMan PCR	Diferente desenlace
Yang et al. Sanger sequencing for the diagnosis of spinal muscular atrophy patients with survival motor neuron gene 1 compound heterozygous mutation Yang Lan	Lenguaje diferente
Passon et al. A simple multiplex real-time PCR methodology for the SMN1 gene copy number quantification	Diferente diseño

Niba et al. SMA diagnosis: Detection of SMN1 deletion with real-time mCOP-PCR system using fresh blood DNA	Diferente desenlace
Koc et al. Spinal muscular atrophy results and comparison of commonly used methods	Diferente desenlace
Mar et al. Spinal muscular atrophy: Clinical validation of a single-tube multiplex real time PCR assay for determination of SMN1 and SMN2 copy numbers	Diferente desenlace
Niba et al. Spinal muscular atrophy: New screening system with real-time mCOP-PCR and PCR-RFLP for SMN1 deletion	Diferente desenlace
Larson et al. Validation of a high resolution NGS method for detecting spinal muscular atrophy carriers among phase 3 participants in the 1000 Genomes Project	Diferente población
Park S et al. Analytical validation of the droplet digital PCR assay for diagnosis of spinal muscular atrophy	Diferente desenlace
Guenther et al. Clinical and mutational profile in spinal muscular atrophy with respiratory distress (SMARD): Defining novel phenotypes through hierarchical cluster analysis	Diferente desenlace
Xu et al. Comparison of PCR-RFLP with Allele-Specific PCR in Genetic Testing for Spinal Muscular Atrophy	Diferente desenlace
Pan et al. Detection of Spinal Muscular Atrophy Using a Duplexed Real-Time PCR Approach With Locked Nucleic Acid-Modified Primers	Diferente población
Kao et al. Determination of SMN1/SMN2 gene dosage by a quantitative genotyping platform combining capillary electrophoresis and MALDI-TOF mass spectrometry	Diferente desenlace
Zeng et al. Establishment of a molecular diagnostic system for spinal muscular atrophy: Experience from a clinical laboratory in China	Diferente desenlace

c. Pregunta 5

Estrategia de búsqueda

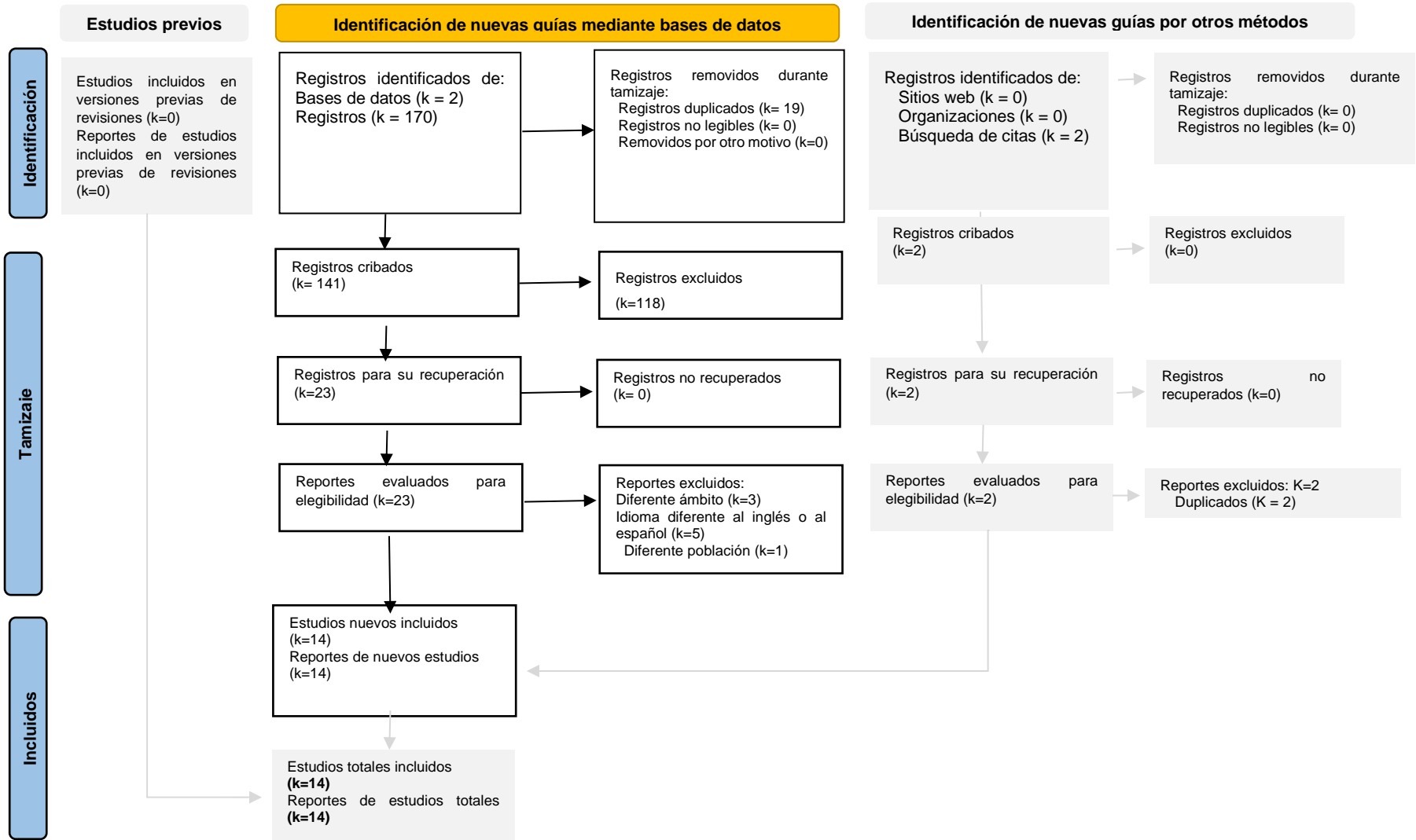
N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citas identificadas en cada base de datos	Número de citas evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1	<p>P: Pacientes con diagnóstico de Atrofia Muscular Espinal</p> <p>I: Nusinersen</p> <p>C: Placebo</p> <p>O: Eficacia y seguridad</p>	<p>REVISIONES SISTEMÁTICAS Y PRIMARIOS</p>	01/01/2002 a 01/03/2021	1363	44/5

Base de datos: Medline				
Fecha de la búsqueda: 26 enero 2020				
ITEM	DESCRIPCIÓN	SEARCH STRATEGY	RESULT	NOTES
#1	Población	<p>“Muscular Atrophy, Spinal” [Mesh] OR “Spinal Amyotroph*” OR “Spinal Muscular Atroph*” OR “Distal Spinal Muscular Atroph*” OR “Hereditary Motor Neuronopath*” OR “Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*” OR “Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type” OR “Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*” OR “Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*” OR “Progressive Muscular Atroph*” OR “Progressive Muscular Atroph*” OR “Progressive Myelopathic Muscular Atroph*” OR “Progressive Proximal Myelopathic Muscular</p>	9 358	

		Atroph** OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph**"		
#2	Intervención	"Therapeutics/drug therapy"[Mesh] OR "Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene abeparvovec-xioi"	1 548	
#3	TERMINO FINAL	#1 AND #2		
		("Muscular Atrophy, Spinal" [Mesh] OR "Spinal Amyotroph*" OR "Spinal Muscular Atroph*" OR "Distal Spinal Muscular Atroph*" OR "Hereditary Motor Neuronopath*" OR "Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph**") AND ("Therapeutics/drug therapy"[Mesh] OR "Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene abeparvovec-xioi")	361	
REVISIÓN SISTÉMÁTICA				
#4	Filtro RS	Filter by subheadings: Meta-Analysis, Systematic review		
		((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic cochrane review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR "Review") NOT comment[pt] NOT (protocol[tiab] OR protocols[ti])) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])		
#5	TÉRMINO FINAL	#3 AND #4	123	
		("Muscular Atrophy, Spinal" [Mesh] OR "Spinal Amyotroph*" OR "Spinal Muscular Atroph*" OR "Distal Spinal Muscular Atroph*" OR "Hereditary Motor Neuronopath*" OR "Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph**") AND ("Therapeutics/drug therapy"[Mesh] OR "Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene		

		abeparvovec-xioi") AND (((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic cochrane review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR "Review") NOT comment[pt] NOT (protocol[tiab] OR protocols[ti])) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])		
ENSAYOS CLÍNICOS				
#6	TIPO DE ESTUDIOS	(randomized controlled trial [Publication Type] OR (randomized [Title/Abstract] AND controlled [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]))		
#7	TÉRMINO FINAL	#3 AND #6		
		("Muscular Atrophy, Spinal" [Mesh] OR "Spinal Amyotroph*" OR "Spinal Muscular Atroph*" OR "Distal Spinal Muscular Atroph*" OR "Hereditary Motor Neuronopath*" OR "Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph*") AND ("Therapeutics/drug therapy"[Mesh] OR "Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene abeparvovec-xioi") AND (randomized controlled trial [Publication Type] OR (randomized [Title/Abstract] AND controlled [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]))	9	

Flujograma PRISMA



Estudios de incluidos y excluidos

Listado de citas evaluadas a texto completo y excluidas para la pregunta:

Estudios	Razón por la cual se excluyó
Wadman RI et al. (2011). " Drug treatment for spinal muscular atrophy type I"	Revisión sistemática antigua
Finkel R. Set al. (2017). "Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy."	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Mercuri E et al. (2018). " Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy"	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Ohmura T. (2018) "Pharmacological and clinical profile of spinal muscular atrophy (SMA) therapeutic drug nusinersen".	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Landfeldt E et al. (2015). " Quality of life of patients with spinal muscular atrophy: A systematic review".	Diferente ámbito
Acsadi G et al. (2021). "Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: the EMBRACE study"	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
De Wel B et al. (2020). "Nusinersen treatment significantly improves hand grip strength, hand motor function and MRC sum scores in adult patients with spinal muscular atrophy types 3 and 4"	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Jalali A et al. (2020). "Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy."	Duplicado [Incluido en las revisiones sistemáticas]
Jalali A et al. (2020). "Cost-Effectiveness of Nusinersen and Universal Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy".	Duplicado [repetido]
Thokala P. et al. (2020). "Cost effectiveness of nusinersen for patients with infantile-onset spinal muscular atrophy in US"	Duplicado [repetido]
Malone DC et al. (2019). " Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients."	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Darras BT et al. (2019). " Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies."	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Zuluaga-Sanchez S et al. (2019). "Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden.."	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Zuluaga-Sanchez S et al. (2019). "Cost Effectiveness of Nusinersen in the Treatment of Patients with Infantile-Onset and Later-Onset Spinal Muscular Atrophy in Sweden"	Duplicado [repetido]
Darras B.T. et al. (2019) "Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies"	Duplicado [repetido]

Estudios	Razón por la cual se excluyo
Pane M et. al. (2018) "Nusinersen in type 1 SMA infants, children and young adults: Preliminary results on motor function"	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Richardson RC et. al. (2018) "Cost-effectiveness of Nusinersen for Spinal Muscular Atrophy."	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Mercuri E et. al. (2018)"Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy."	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Mercuri, E et. al. (2017) "Treatment of infantile-onset spinal muscular atrophy with nusinersen: a phase 2, open-label, dose-escalation study"	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Haché M et. al. (2016) "Intrathecal Injections in Children with Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience"	Duplicado [Incluido en las rev. Sistemáticas]
Binz C et. al. (2020) "An observational cohort study on impact, dimensions and outcome of perceived fatigue in adult 5q-spinal muscular atrophy patients receiving nusinersen treatment"	Diferente tipo de estudio
Binz C et. al. (2020) An observational cohort study on impact, dimensions and outcome of perceived fatigue in adult 5q-spinal muscular atrophy patients receiving nusinersen treatment	Diferente tipo de estudio y duplicado
Bielsky AR et. al. (2020) A retrospective cohort study of children with spinal muscular atrophy type 2 receiving anesthesia for intrathecal administration of nusinersen	Diferente tipo de estudio
de Holanda Mendonça R et. al. (2021) Clinical Outcomes in Patients with Spinal Muscular Atrophy Type 1 Treated with Nusinersen	Diferente tipo de estudio
Audic F et. al. (2020) Effects of nusinersen after one year of treatment in 123 children with SMA type 1 or 2: a French real-life observational study.	Diferente tipo de estudio
LoMauro A (2019) Effect of Nusinersen on Respiratory Muscle Function in Different Subtypes of Type 1 Spinal Muscular Atrophy.	Diferente tipo de estudio
Szabó L Et. al.(2020) Efficacy of nusinersen in type 1, 2 and 3 spinal muscular atrophy: Real world data from Hungarian patients.	Diferente tipo de estudio
La Foresta S (2018) Intrathecal administration of Nusinersen in type 1 SMA: successful psychological program in a single Italian center.	Diferente tipo de estudio
Kruse T (2020) Maximum bite force in patients with spinal muscular atrophy during the first year of nusinersen therapy - A pilot study	Diferente tipo de estudio

Estudios	Razón por la cual se excluyo
Hagenacker T (2020) Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study.	Diferente tipo de estudio
Hagenacker T. (2016) Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study	Diferente tipo de estudio y Duplicado
Pane M (2019) Nusinersen in type 1 spinal muscular atrophy: Twelve-month real-world data.	Diferente tipo de estudio
Bartoli L. (2020) Outcomes in patients with spinal muscular atrophy given nusinersen, onasemnogene abeparvovec or no treatment: an analysis based on restricted mean survival time.	Diferente tipo de estudio
Chiriboga C.A. (2016) Results from a phase 1 study of nusinersen (ISIS-SMN Rx) in children with spinal muscular atrophy	Diferente tipo de estudio
Mendonça RH (2021) Real-World Data from Nusinersen Treatment for Patients with Later-Onset Spinal Muscular Atrophy: A Single Center Experience.	Diferente tipo de estudio
Chen KA (2020) Real-world respiratory and bulbar comorbidities of SMA type 1 children treated with nusinersen: 2-Year single centre Australian experience..	Diferente tipo de estudio
Pechmann A (2019) SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy.	Diferente tipo de estudio
Pechmann A. (2019) SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy.	Diferente tipo de estudio y Duplicado
Weaver JJ (2018) Transforaminal intrathecal delivery of nusinersen using cone-beam computed tomography for children with spinal muscular atrophy and extensive surgical instrumentation: early results of technical success and safety.	Diferente tipo de estudio

d. Pregunta 6

Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline				
Fecha de la búsqueda: 26 enero 2020				
ITEM	DESCRIPCIÓN	SEARCH STRATEGY	RESULT	NOTES
#1	Población	"Muscular Atrophy, Spinal" [Mesh] OR "Spinal Amyotroph*" OR "Spinal Muscular Atroph*" OR "Distal Spinal Muscular Atroph*" OR "Hereditary Motor Neuronopath*" OR "Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph*"	9 358	
#2	Intervención	"Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene abeparvovec-xioi"	398	
#3	TERMINO FINAL	#1 AND #2		
		("Muscular Atrophy, Spinal" [Mesh] OR "Spinal Amyotroph*" OR "Spinal Muscular Atroph*" OR "Distal Spinal Muscular Atroph*" OR "Hereditary Motor Neuronopath*" OR "Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph*") AND ("Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene abeparvovec-xioi")	374	
REVISIÓN SISTÉMICA				
#4	Filtro GPC	Filter by subheadings: Meta-Analysis, Systematic review		
		((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic cochrane review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR "Review") NOT		

		comment[pt] NOT (protocol[tiab] OR protocols[tij]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])		
#5	TÉRMINO FINAL	#3 AND #4	124	
		("Muscular Atrophy, Spinal" [Mesh] OR "Spinal Amyotroph*" OR "Spinal Muscular Atroph*" OR "Distal Spinal Muscular Atroph*" OR "Hereditary Motor Neuronopath*" OR "Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph*") AND ("Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene abeparvovec-xioi") AND (((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[tij] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[tij] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic cochrane review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR "Review") NOT comment[pt] NOT (protocol[tiab] OR protocols[tij])) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])		
ENSAYOS CLINICOS				
#6	TIPO DE ESTUDIOS	(randomized controlled trial [Publication Type] OR (randomized [Title/Abstract] AND controlled [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]))		
#7	TÉRMINO FINAL	#3 AND #6		
		("Muscular Atrophy, Spinal" [Mesh] OR "Spinal Amyotroph*" OR "Spinal Muscular Atroph*" OR "Distal Spinal Muscular Atroph*" OR "Hereditary Motor Neuronopath*" OR "Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph*") AND ("Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene abeparvovec-xioi") AND (randomized controlled trial [Publication Type] OR (randomized [Title/Abstract] AND controlled [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]))	9	

Base de datos: Scopus				
ITEM	DESCRIPCIÓN	SEARCH STRATEGY	RESULT	NOTES
#1	Población	(Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapulooperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapulooperoneal, New England Type) OR (Scapulooperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy)	4091	
#2	Intervención	(Therapeutics) AND ((drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi))	28 060	
#3	TERMINO FINAL #1 AND #2	((Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapulooperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapulooperoneal, New England Type) OR (Scapulooperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy)) AND ((Therapeutics) AND ((drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi)))	109	Limit to 20155 - 2021
REVISION SISTEMÁTICA				
#4	Filtro de RS	((systematic review) OR (systematic literature review) OR (systematic scoping review) OR (systematic narrative review) OR (systematic qualitative review) OR (systematic evidence review) OR (systematic quantitative review) OR (systematic meta-review) OR (systematic critical review) OR (systematic mixed studies review) OR (systematic mapping review) OR (systematic cochrane review) OR (systematic search and review) OR (systematic integrative review) OR (Cochrane Database Syst Rev) OR (systematic review))	382 497	
#5	Termino final #3 AND #4	((Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapulooperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapulooperoneal, New England Type) OR (Scapulooperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic	6	

		Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy)) AND ((Therapeutics) AND ((drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi)))AND ((systematic review) OR (systematic literature review) OR (systematic scoping review) OR (systematic narrative review) OR (systematic qualitative review) OR (systematic evidence review) OR (systematic quantitative review) OR (systematic meta-review) OR (systematic critical review) OR (systematic mixed studies review) OR (systematic mapping review) OR (systematic cochrane review) OR (systematic search and review) OR (systematic integrative review) OR (Cochrane Database Syst Rev) OR (systematic review))		
ENSAYOS CLÍNICOS				
#6	Filtro para ensayos clínicos	(randomized controlled trial)		
#7	TERMINO FINAL #3 AND #6	((Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type) OR (Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy)) AND ((Therapeutics) AND ((drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi)))AND (randomized controlled trial)	7	

Base de datos: Central				
ITEM	DESCRIPCIÓN	SEARCH STRATEGY	RESULT	NOTES
#1	Población	((Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type) OR (Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic	371	

		Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy))		
#2	Intervención	((Therapeutics) AND ((drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi)))		
#3	Termino Final #1 AND #2	((Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type) OR (Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy)) AND ((Therapeutics) AND ((drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi)))	46	
REVISIÓN SISTEMÁTICA			2	

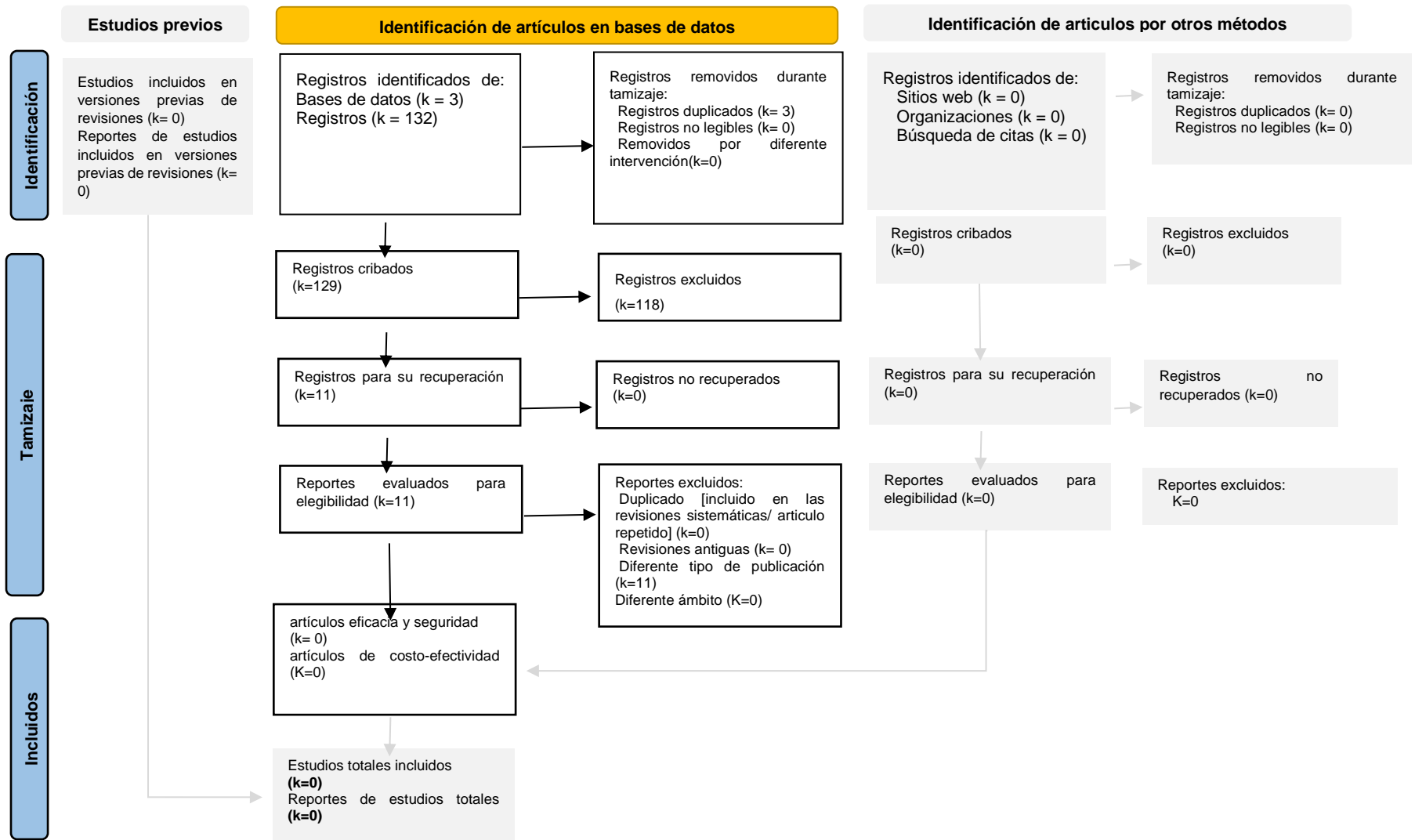
Base de datos: OVID				
ITEM	DESCRIPCIÓN	SEARCH STRATEGY	RESULT	NOTES
#1	Término final	#1 Spinal.ab,kw,sh,ti. #2 ("muscular atrophy" or amyotrophy).ab,kw,sh,ti. #3 #1 and #2 #4 atrophy.ab,kw,sh,ti. #5 ("Scapuloperoneal Spinal" or "Oculopharyngeal Spinal" or "Progressive Muscular" or "Progressive Myelopathic" or "Progressive Proximal" or "Myelopathic Muscular" or "Adult-Onset Spinal" or Adult Spinal).ab,kw,sh,ti. #6 #4 and #5 #7 ("Hereditary Motor Neuronopathy" or "Bulbospinal Neuronopathy").ab,kw,sh,ti.	64	

		8 #3 or #6 or #7 #9 (Nusinersen or risdiplam or zolgensma or "Onasemnogene abeparvovec").ab,kw,sh,ti #10 #8 and #9		
ENSAYOS CLÍNICOS			64	

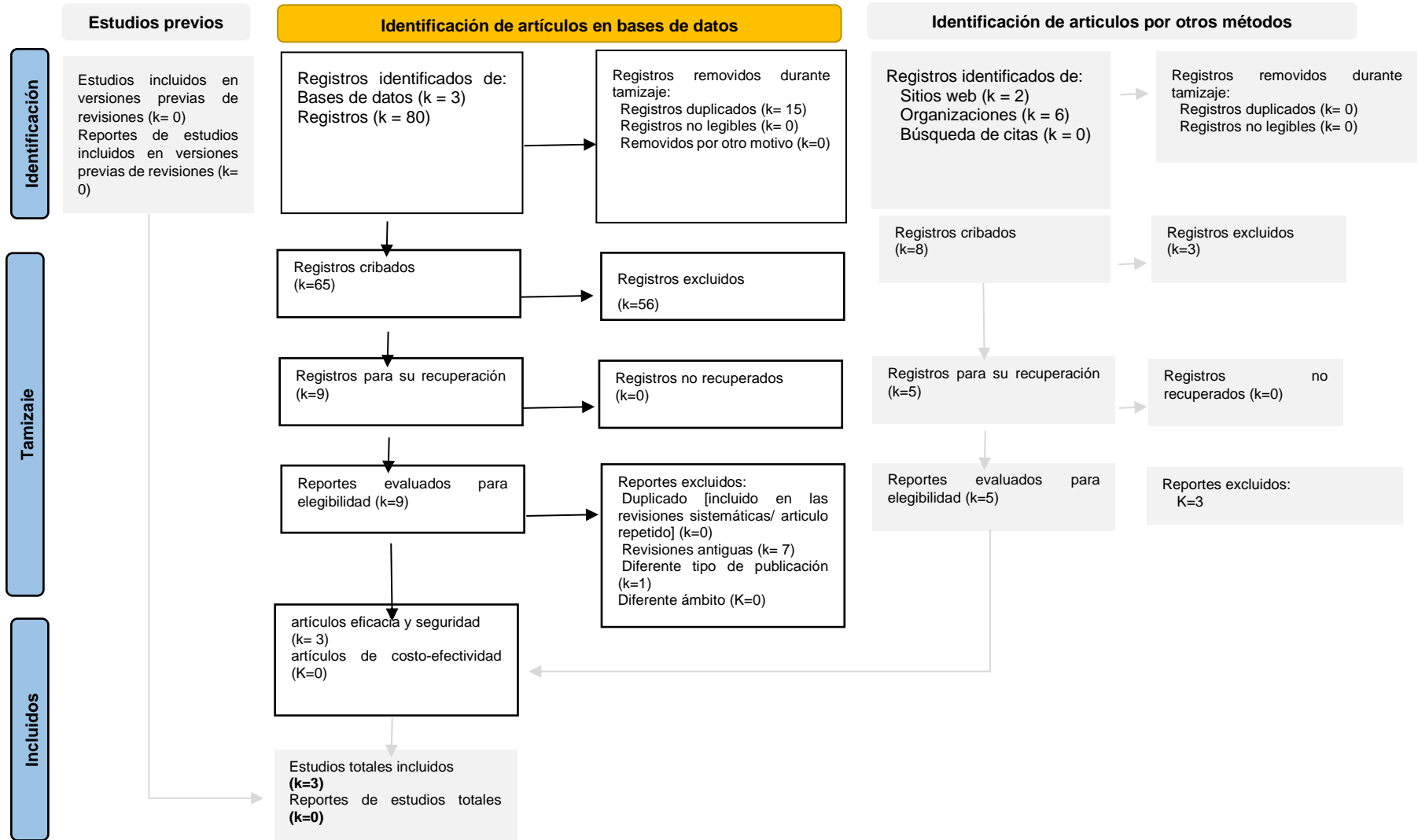
TOTAL		
REVISIÓN SISTEMÁTICA	132	
ENSAYOS CLÍNICOS	80	

Flujograma PRISMA

Revisión sistemática



Ensayos clínicos



Estudios de incluidos y excluidos

Estudios	Razón por la cual se excluyó
Dangouloff T et al. (2019) "Clinical Evidence Supporting Early Treatment Of Patients With Spinal Muscular Atrophy: Current Perspectives"	Diferente tipo publicación
Vita G et al. (2019) "Genetic neuromuscular disorders: living the era of a therapeutic revolution. Part 2: diseases of motor neuron and skeletal muscle"	Diferente tipo publicación
Dhillon S et al. (2020) "Risdiplam: First Approval"	Diferente tipo publicación
Messina S et al. (2020) "New Treatments in Spinal Muscular Atrophy: Positive Results and New Challenges"	Diferente tipo publicación
Nace J et.al. (2020) "Spinal Muscular Atrophy"	Diferente tipo publicación
Paul G et al. (2020) "The respiratory impact of novel therapies for spinal muscular atrophy"	Diferente tipo publicación
Ramdas S et al. (2020) "New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data"	Diferente tipo publicación
Sing R et al. (2020) "The First Orally Deliverable Small Molecule for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy"	Diferente tipo publicación
Falese J et al. (2021) "Targeting RNA with small molecules: from fundamental principles towards the clinic"	Diferente tipo publicación
Keinath M et al (2021) "Spinal Muscular Atrophy: Mutations, Testing, and Clinical Relevance"	Diferente tipo publicación
Ravi B et al (2021) "Gene-Targeting Therapeutics for Neurological Disease: Lessons Learned from Spinal Muscular Atrophy"	Diferente tipo publicación
Hoffmann-La Roche. (2017). " A Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of RO7034067 in Type 2 and 3 Spinal Muscular Atrophy Participants (Sunfish)"	Registro en Clinicaltrial.gov
Mercuri E et al. (2018) "Updated pharmacodynamic and safety data from sunfish part 1, a study evaluating the oral SMN2 splicing modifier RG7916 in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy"	Revisión antigua
Campbell C et al. (2019). "SUNFISH Part 1 results and Part 2 trial design in patients with type 2/3 spinal muscular atrophy (SMA) receiving risdiplam (RG7916)."	Revisión antigua
Mercuri E et al. (2019). "O.41Sunfish part 1: 18-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy"	Revisión antigua

Estudios	Razón por la cual se excluyó
Mercuri E et al. (2019). "Update from sunfish part 1: safety, tolerability and PK/PD from the dose-finding study, including exploratory efficacy data in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA) treated with risdiplam (RG7916)"	Revisión antigua
Day J et al. (2020). "SMA - THERAPY: P.263 SUNFISH Part 1: 24-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with Type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA)"	Revisión antigua
Mercuri E et al. (2020) "SUNFISH part 1: 18-month safety and exploratory outcomes of risdiplam (RG7916) treatment in patients with type 2 or 3 spinal muscular atrophy (SMA)"	Revisión antigua
Mercuri E et al. (2020) "SUNFISH Part 2: efficacy and safety of risdiplam (RG7916) in patients with Type 2 or non-ambulant Type 3 spinal muscular atrophy (SMA)"	Revisión antigua
Sergott et al. (2021) "Risdiplam treatment has not led to retinal toxicity in patients with spinal muscular atrophy"	Diferente tipo de estudio
Finkel R. et al (2021) "A study of risdiplam in newborns with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA)"	Enrolamiento en curso
Mercuri E. et al (2019) "SUNFISH Part 1: Risdiplam (RG7916) treatment results in a sustained increase of SMN protein levels and improvement in motor function in patients with Type 2 or 3 SMA"	Revisión antigua
Baranello G. et al (2021) "Risdiplam in Type 1 Spinal Muscular Atrophy"	Revisión antigua

e. Pregunta 7

Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline				
Fecha de la búsqueda: 26 enero 2020				
ITEM	DESCRIPCIÓN	SEARCH STRATEGY	RESULT	NOTES
#1	Población	"Muscular Atrophy, Spinal" [Mesh] OR "Spinal Amyotroph*" OR "Spinal Muscular Atroph*" OR "Distal Spinal Muscular Atroph*" OR "Hereditary Motor Neuronopath*" OR "Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph*"	9 358	
#2	Intervención	"Therapeutics/drug therapy"[Mesh] OR "Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene abeparvovec-xioi"	1 548	
#3	TERMINO FINAL	#1 AND #2		
		("Muscular Atrophy, Spinal" [Mesh] OR "Spinal Amyotroph*" OR "Spinal Muscular Atroph*" OR "Distal Spinal Muscular Atroph*" OR "Hereditary Motor Neuronopath*" OR "Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph*") AND ("Therapeutics/drug therapy"[Mesh] OR "Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene abeparvovec-xioi")	361	
REVISIÓN SISTÉMÁTICA				
#4	Filtro GPC	Filter by subheadings: Meta-Analysis, Systematic review		
		((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic cochrane review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR "Review") NOT comment[pt] NOT (protocol[tiab] OR protocols[ti])) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])		

#5	TÉRMINO FINAL	#3 AND #4	123	
		<p>("Muscular Atrophy, Spinal" [Mesh] OR "Spinal Amyotroph*" OR "Spinal Muscular Atroph*" OR "Distal Spinal Muscular Atroph*" OR "Hereditary Motor Neuronopath*" OR "Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph*") AND ("Therapeutics/drug therapy"[Mesh] OR "Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene abeparvovec-xioi") AND (((systematic review[tiab] OR systematic literature review[tiab] OR systematic scoping review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[tiab] OR systematic critical review[tiab] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[tiab] OR systematic cochrane review[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR systematic integrative review[tiab] OR "Review") NOT comment[pt] NOT (protocol[tiab] OR protocols[ti])) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])</p>		
ENSAYOS CLÍNICOS				
#6	TIPO DE ESTUDIOS	(randomized controlled trial [Publication Type] OR (randomized [Title/Abstract] AND controlled [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]))		
#7	TÉRMINO FINAL	#3 AND #6		
		<p>("Muscular Atrophy, Spinal" [Mesh] OR "Spinal Amyotroph*" OR "Spinal Muscular Atroph*" OR "Distal Spinal Muscular Atroph*" OR "Hereditary Motor Neuronopath*" OR "Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atroph*" OR "Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type" OR "Scapuloperoneal Spinal Muscular Atroph*" OR "Oculopharyngeal Spinal Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Muscular Atroph*" OR "Progressive Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Bulbospinal Neuronopath*" OR "Myelopathic Muscular Atroph*" OR "Adult-Onset Spinal Muscular Atroph*" OR "Adult Spinal Muscular Atroph*") AND ("Therapeutics/drug therapy"[Mesh] OR "Nusinersen" OR "Risdiplam" OR "Zolgensma" OR "onasemnogene abeparvovec-xioi") AND (randomized controlled trial [Publication Type] OR (randomized [Title/Abstract] AND controlled [Title/Abstract] AND trial [Title/Abstract]))</p>	9	

Base de datos: Scopus				
ITEM	DESCRIPCIÓN	SEARCH STRATEGY	RESULT	NOTES
#1	Población	(Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type) OR (Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy)	4091	
#2	Intervención	(Therapeutics) OR (drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi)	1 995 436	
#3	TERMINO FINAL #1 AND #2	((Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type) OR (Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy)) AND ((Therapeutics) OR (drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi))	954	Limit to 2015 - 2021
REVISION SISTEMÁTICA				
#4	Filtro de RS	((systematic review) OR (systematic literature review) OR (systematic scoping review) OR (systematic narrative review) OR (systematic qualitative review) OR (systematic evidence review) OR (systematic quantitative review) OR (systematic meta-review) OR (systematic critical review) OR (systematic mixed studies review) OR (systematic mapping review) OR (systematic cochrane review) OR (systematic search and review) OR (systematic integrative review) OR (Cochrane Database Syst Rev) OR (systematic review))	382 497	
#5	Termino final #3 AND #4	((Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type) OR (Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy)) AND ((Therapeutics) OR (drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi)) AND ((systematic review) OR (systematic literature review) OR (systematic scoping review) OR	39	

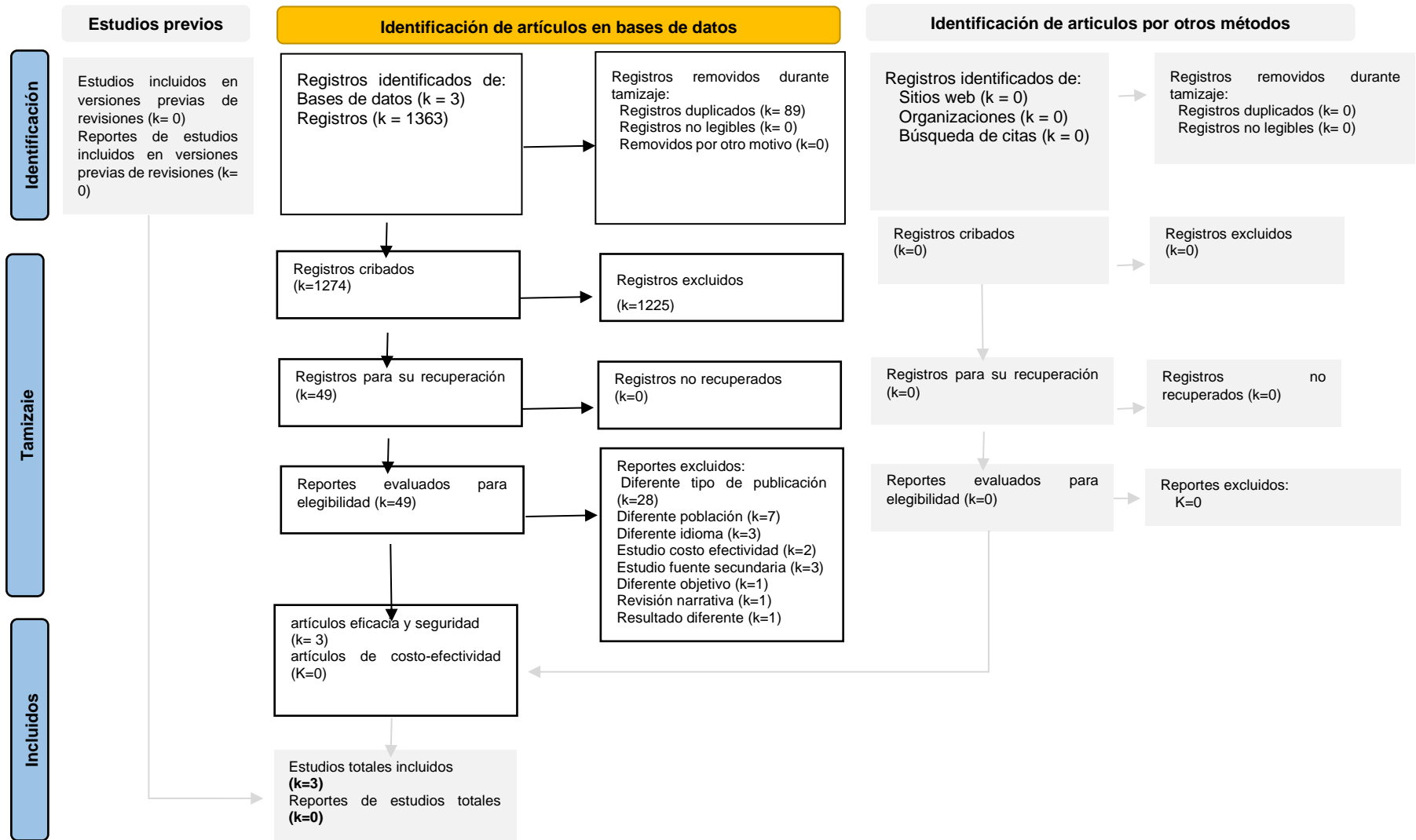
		(systematic narrative review) OR (systematic qualitative review) OR (systematic evidence review) OR (systematic quantitative review) OR (systematic meta-review) OR (systematic critical review) OR (systematic mixed studies review) OR (systematic mapping review) OR (systematic cochrane review) OR (systematic search and review) OR (systematic integrative review) OR (Cochrane Database Syst Rev) OR (systematic review))		
ENSAYOS CLÍNICOS				
#6	Filtro para ensayos clínicos	(randomized controlled trial)		
#7	TERMINO FINAL #3 AND #6	((Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type) OR (Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy)) AND ((Therapeutics) OR (drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi)) AND (randomized controlled trial)	59	Limited to 2015 – 2021

En CENTRAL los ensayos clínicos no estuvieron disponibles para su extracción.

Base de datos: Central				
ITEM	DESCRIPCIÓN	SEARCH STRATEGY	RESULT	NOTES
#1	Población	((Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type) OR (Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy))	371	
#2	Intervención	((Therapeutics) OR (drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi))		
#3	Termino Final	((Muscular Atrophy, Spinal) OR (Spinal Amyotrophy) OR (Spinal Muscular Atrophy) OR (Distal Spinal Muscular Atrophy) OR (Hereditary Motor Neuronopathy) OR (Scapuloperoneal Form of Spinal Muscular Atrophy) OR (Amyotrophy, Neurogenic Scapuloperoneal, New England Type) OR	177	

	#1 AND #2	(Scapuloperoneal Spinal Muscular Atrophy) OR (Oculopharyngeal Spinal Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Muscular Atrophy) OR (Progressive Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Progressive Proximal Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Bulbospinal Neuronopathy) OR (Myelopathic Muscular Atrophy) OR (Adult-Onset Spinal Muscular Atrophy) OR (Adult Spinal Muscular Atrophy)) AND ((Therapeutics) OR (drug therapy) OR (Nusinersen) OR (Risdiplam) OR (Zolgensma) OR (onasemnogene abeparvovec-xioi))		
REVISIÓN SISTEMÁTICA			4	
ENSAYOS			173	

Flujograma PRISMA



Estudios incluidos y excluidos

Título	Razón de exclusión
Al Zaidy et al. From Clinical Trials to Clinical Practice: Practical Considerations for Gene Replacement Therapy in SMA Type 1	Diferente tipo de publicación
Zolgensma - one-time gene therapy for spinal muscular atrophy.	Diferente tipo de publicación
Saafari et al. Gene therapies for neuromuscular diseases	Diferente tipo de publicación
Albrechtsen et al. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - a systematic review.	Diferente población
Note: Zolgensma data manipulation.	Diferente tipo de publicación
Abreu NJ et al. Overview of gene therapy in spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy.	Diferente tipo de publicación
Nance JR et al. Spinal Muscular Atrophy.	Diferente tipo de publicación
Ziegler et al. Recommendations for gene therapy of spinal muscular atrophy with onasemnogene abeparvovec—AVXS-101: Consensus paper of the German representatives of the Society for Pediatric Neurology (GNP) and the German treatment centers with collaboration of the medical scientific advisory board of the German Society for Muscular Diseases (DGM)	Diferente tipo de publicación
Menduti et al. Drug Screening and Drug Repositioning as Promising Therapeutic Approaches for Spinal Muscular Atrophy Treatment.	Diferente tipo de publicación
Ruta et al. The characteristics of self-care in children with spinal muscular atrophy: an integrative review.	Diferente tipo de publicación
Ravi et al. Gene-Targeting Therapeutics for Neurological Disease: Lessons Learned from Spinal Muscular Atrophy.	Diferente tipo de publicación
Freise J. Safety Monitoring of Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy with Onasemnogene Abeparvovec - A Single Centre Experience.	Diferente idioma
Monetta et al. Treatment preference among patients with spinal muscular atrophy (SMA): a discrete choice experiment	Diferente población
Ch et al. Thrombotic Microangiopathy Following Onasemnogene Abeparvovec for Spinal Muscular Atrophy: A Case Series	Diferente población
Menduti et al. Drug Screening and Drug Repositioning as Promising Therapeutic Approaches for Spinal Muscular Atrophy Treatment	Diferente tipo de publicación
Harada et al. Combination molecular therapies for type 1 spinal muscular atrophy	Diferente población
Borbalá et al. Our initial experiences with intravenous gene therapy for spinal muscular atrophy in children	Diferente idioma
Matesanz et al. Clinical Course in a Patient With Spinal Muscular Atrophy Type 0 Treated With Nusinersen and Onasemnogene Abeparvovec	Diferente población
Waldrop et al. Gene therapy for spinal muscular atrophy: Safety and early outcomes	Diferente tipo de publicación
Kirschner et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy	Diferente tipo de publicación
Singh et al. RNA in spinal muscular atrophy: therapeutic implications of targeting	Diferente tipo de publicación

Lee et al. Combination therapy with nusinersen and AVXS-101 in SMA type 1.	Diferente población
Yeo et al. Overturning the Paradigm of Spinal Muscular Atrophy as Just a Motor Neuron Disease	Diferente tipo de publicación
Poletti et al. Combinatorial treatment for spinal muscular atrophy: An Editorial for 'Combined treatment with the histone deacetylase inhibitor LBH589 and a splice-switch antisense oligonucleotide enhances SMN2 splicing and SMN expression in Spinal Muscular Atrophy cells' on page 264.	Diferente tipo de publicación
Nidetz et al. Adeno-associated viral vector-mediated immune responses: Understanding barriers to gene delivery	Diferente tipo de publicación
Hensel et al. The Need for SMN-Independent Treatments of Spinal Muscular Atrophy (SMA) to Complement SMN-Enhancing Drugs	Diferente tipo de publicación
Nau et al. Spinal muscular atrophy: The Zolgensma case of Novartis (1) [Amyotrophie Spinale: L'Affaire Du Zolgensma De Novartis (1)]	Diferente tipo de publicación
Hussar et al. Siponimod, onasemnogene abeparvovec-xioi, and brexanolone	Diferente tipo de publicación
Paul et al. The respiratory impact of novel therapies for spinal muscular atrophy	Diferente tipo de publicación
Zakharova et al. Modern approaches in gene therapy of motor neuron diseases	Diferente tipo de publicación
Hradilek et al. Patient support organization smáci, Z.S. associating patients with spinal muscular atrophy	Diferente idioma
Mendell et al. Current Clinical Applications of In Vivo Gene Therapy with AAVs	Diferente tipo de publicación
Rosenmary et al. Industry update for May 2019	Diferente tipo de publicación
Capella et al. Gene therapy for ALS-A perspective	Diferente población
Hoy et al. Onasemnogene Abeparvovec: First Global Approval	Diferente tipo de publicación
Waldrop et al. Current Treatment Options in Neurology—SMA Therapeutics	Diferente tipo de publicación
Chiriboga et al. SMN2 splicing modulator Treatment of spinal muscular atrophy	Diferente tipo de publicación
Paton et al. Onasemnogene abeparvovec	Diferente tipo de publicación
Malone et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients	Estudio de costo efectividad
Dangouloff et al. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments	Diferente objetivo
Connock et al. Will the US\$5 million onasemnogene abeparvovec treatment for spinal muscular atrophy represent 'value for money' for the NHS? A rapid inquiry into suggestions that it may be cost-effective	Estudio de costo efectividad
Al Zaidy et al. AVXS-101 (Onasemnogene Abeparvovec) for SMA1: Comparative Study with a Prospective Natural History Cohort	Estudio de fuente secundaria
Lowes et al. Impact of Age and Motor Function in a Phase 1/2A Study of Infants With SMA Type 1 Receiving Single-Dose Gene Replacement Therapy	Estudio de fuente secundaria
Stevens et al. Onasemnogene Abeparvovec-xioi: Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy	Revisión narrativa
Bartoli et al. Outcomes in patients with spinal muscular	Estudio de fuente secundaria

atrophy given nusinersen, onasemnogene abeparvovec or no treatment: an analysis based on restricted mean survival time	
Dabbous et al. Survival, Motor Function, and Motor Milestones: Comparison of AVXS-101 Relative to Nusinersen for the Treatment of Infants with Spinal Muscular Atrophy Type 1	Resultado/outcome diferente

Anexo N° 7. Calidad de la evidencia

a. Pregunta 1

Criterio/Estudio	Parano	Lewetl	Hausmanowa	Shawky, R	Castiglioni	Kolb	Huppertz	Farrar	A Moosa
Selección	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Muestra representativa	😞	😊	😞	😊	😊	😞	😞	😊	😞
Controles adecuados	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞
Medida segura de la exposición	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
No resultado presente al inicio	😊	😞	😞	😞	😊	😞	😊	😞	😞
Comparabilidad	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Controles para todas las variables	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞
Resultado	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Seguimiento	😞	😊	😞	😞	😞	😊	😞	😊	😊
Seguimiento completo para todos	😊	😞	😞	😞	😊	😞	😊	😊	😞
Perdidas de seguimiento	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😞	😊

b. Pregunta 2, 3 y 4

N°	Autor	Intervención		Probabilidad de sesgos				Aplicabilidad de resultados		
			Específico	Selección de pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia	Flujos y tiempos	Selección de los pacientes	Prueba índice	Prueba de referencia
1	Rochmah MA	PCR	mCOP-PCR	☹	☺	☺	☹	☹	☺	☺
2	Kato N		COP-PCR	☹	☺	☺	☹	☹	☺	☺
3	de Souza FM		RT-PCR	☺	☺	☺	☹	☺	☺	☺
4	Liu		m RT-PCR	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺
5	Rashnonejad A		PCR-FLP	☺	☺	☹	☹	☹	☺	☹
6	Simek		PCR-ASO	☹	☺	☹	☹	☹	☺	☺
7	De Campos P		PCR-ASO	☹	☺	☹	☹	☹	☺	☺
8	Zhang		dNTPs HRM PCR	☹	☺	☹	☺	☺	☺	☺
9	Chen WJ		HRM PCR	☹	☺	☺	☹	☹	☺	☺
10	Li		mqPCR assay	☹	☺	☺	☺	☺	☺	☺
11	Chun-Chi W		mPCR	☹	☺	☹	☹	☹	☺	☹
1	Scarciolla O	MLPA	MLPA	☹	☺	☹	☹	☹	☺	☺
1	Yan-Yan Cao	Sanger	Seq Sanger	☺	☺	☺	☺	☺	☺	☺

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

c. Pregunta 5

Estudio/AMSTAR 2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Sander et. al	😊	😊	😊	😊	😞	😞	😞	😊	😊	😞	-	-	😊	😞	😞	😊
Darras et. al	😊	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😊	😞	😞	-	-	😞	😞	😞	😊
Wadman et. al	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	-	-	😊	😊	😊	😊
Myelemans et. al	😊	😞	😊	😊	😞	😞	😞	😊	😊	😞	-	-	😊	😞	😞	😊
Dangouloff et. al	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😞	😞	-	-	😊	😊	😊	😊

ITEMS AMSTAR 2

1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?
11. If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?
12. If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?

16. Declaración de conflicto de intereses

d. Pregunta 6

Ítems del instrumento	FIREFISH	SUNFISH	JEWELFISH
Sesgo de selección	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Sesgo de realización	Alto riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
Sesgo de detección	Alto riesgo	Alto riesgo	Alto riesgo
Sesgo de desgaste	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo de notificación	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Otros sesgos	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo

e. Pregunta 7

Ítems del instrumento	Waldrop	Mendell	Chand
Sesgo por confusión	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Moderado riesgo
Sesgo por selección de los participantes	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
Sesgo por clasificación de la intervención	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo por desviación de la intervención deseada	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo por datos faltantes	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo en la medición de los resultados	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo en el reporte de los resultados	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Sesgo en general	Moderado riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo

Anexo N° 8. Resumen de Hallazgos (SOF)

a. Pregunta 1

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
AMS tipo 1									
3	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio ^b	serio ^c	serio ^d	ninguno	El patrón electromiográfico descrito en el 100% de casos es neurogénico. El patrón de reclutamiento durante el esfuerzo oscila entre 45-100%, mientras que las fibrilaciones oscilan entre 35-100%. Las fasciculaciones se observan en el 4.6% y el disparo de unidades motoras entre 55-69.2%. La velocidad de conducción es normal en el 85.4% y se observa una reducción (no menos al 70%) en 14.58%.	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
AMS tipo 2									
3	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio ^b	serio ^c	serio ^d	ninguno	El patrón electromiográfico descrito es neurogénico en el 100% de casos. Las fasciculaciones oscilan entre 65-100% y el patrón de reclutamiento fue reportado en el 100% de pacientes en un estudio. Las fasciculaciones se observan en el 18.2% y 14.5% en menores y mayores de 4 años, respectivamente. Los estallidos pseudo miotónicos se observan en mayores de 4 años en el 14.5%. El disparo de unidad motora oscila desde el 44.2% a 63.6%. La velocidad de conducción fue reportada como normal en el 100% de participantes en un estudio.	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
AMS tipo 3									
3	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio ^b	serio ^c	serio ^d	ninguno	El patrón neurogénico se reportó en dos estudios en 75% y 100% de participantes. El patrón de reclutamiento fue del 100% en un estudio. Las fasciculaciones oscilaron entre 47.1% a 57.6%. Las fibrilaciones se reportaron en 40.4% en menores de 4 años y 55% en mayores. Los estallidos pseudo miotónicos solo estuvieron presentes en el 17.6% de los mayores de 4 años de un estudio. Los disparos de unidad motora fueron 0% en dos estudios. La velocidad de conducción fue reportada como normal en el 100% de participantes de un solo estudio.	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza a. Según el new castle Ottawa b. Ningun estudio tiene estandarizado como reportar y hacer el diagnóstico de AME c. No todos los pacientes son elegidos específicamente en el contexto AME y no miden a la electromiografía como proceso diagnóstico d. Estudio pequeños y con pocos outcomes, aunque no disponemos de un IC específico para medir esto

b. Pregunta 2

Test result	Number of results per 1000 patients tested (95% CI)			Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalence 35%	Prevalence 65%	Prevalence 100%		
True positives patients with Musculospinal atrophy	343 (339 to 347)	637 (631 to 644)	980 (970 to 990)	517 (9)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
False negatives patients incorrectly classified as not having Musculospinal atrophy	7 (3 to 11)	13 (6 to 19)	20 (10 to 30)		
True negatives patients without Musculospinal atrophy	644 (637 to 644)	347 (343 to 347)	0 (0 to 0)	819 (9)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b,c}
False positives patients incorrectly classified as having Musculospinal atrophy	6 (6 to 13)	3 (3 to 7)	0 (0 to 0)		

- a. Instrumento QUADAS demostrò alto riesgo de sesgo en la selección de la población y el flujo de pacientes en el estudio
- b. Funnel plot y asimétrico y prueba de Deek estadísticamente significativa ($p < 0.000$)
- c. Alta heterogeneidad según indicador I2 (84.08)

c. Pregunta 3

Test result	Number of results per 1000 patients tested (95% CI)			Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalence 35%	Prevalence 65%	Prevalence 100%		
True positives patients with Musculospinal atrophy	350 (350 to 350)	650 (650 to 650)	1000 (1000 to 1000)	20 (1)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
False negatives patients incorrectly classified as not having Musculospinal atrophy	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)		
True negatives patients without Musculospinal atrophy	650 (650 to 650)	350 (350 to 350)	0 (0 to 0)	56 (1)	⊕⊕○○ LOW ^{a,b}
False positives patients incorrectly classified as having Musculospinal atrophy	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)		

- a. Herramienta QUADAS mostró alto riesgo de sesgo en el área de Población y Flujo del estudio
- b. Herramienta QUADAS muestra alto riesgo de información indirecta en el área de

d. Pregunta 4

Test result	Number of results per 1000 patients tested (95% CI)			Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Prevalence 35%	Prevalence 65%	Prevalence 100%		
True positives patients with Musculospinal atrophy	350 (350 to 350)	650 (650 to 650)	1000 (1000 to 1000)	67 (1)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False negatives patients incorrectly classified as not having Musculospinal atrophy	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)		
True negatives patients without Musculospinal atrophy	650 (650 to 650)	350 (350 to 350)	0 (0 to 0)	63 (1)	⊕⊕⊕⊕ HIGH
False positives patients incorrectly classified as having Musculospinal atrophy	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)		

e. Pregunta 5

Pregunta: Nusinersen comparado con Placebo para Atrofia Musculoespinal

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
AME tipo 1									
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	Hay una mejoría en la función motora significativa, hay una ligera disminución de la mortalidad. No hay diferencia en la función pulmonar. Los efectos adversos son mínimos y de bajo riesgo	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
AME tipo 2									
4	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	Mejoría significativa de la función motora, con una media de 5.9 puntos más en el score de medición de HFMSE. Esta diferencia es estadísticamente significativa. Hay un ligero incremento en el tiempo de supervivencia, no hay diferencia en mejorar habilidades como "pararse" o "caminar sin ayuda". Efectos adversos mínimos.	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
AME tipo 3									
3	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	no es serio	serio ^b	ninguno	Mejoría significativa de la función motora, con una media de 5.9 puntos más en el score de medición de HFMSE. Esta diferencia es estadísticamente significativa. Hay un ligero incremento en el tiempo de supervivencia, no hay diferencia en mejorar habilidades como "pararse" o "caminar sin ayuda". Efectos adversos mínimos.	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza a. Hay cierta heterogeneidad al momento de elegir a los participantes (late onset vs infantile onset) b. Gran intervalo de confianza en los outcomes

Nusinirsén comparado con Placebo para tratamiento de AME tipo I

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Mejora en la función motora (evaluado con : HINE y CHOP-INTEND)

4	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Para Nusinirsén, Albrechtsen 2020 reporta resultados de proporción de alcance de hitos motores en un 51% ($p < 0.0001$) y Meyleman 2019 reporta mejora significativa en la función motora ya sea medidas con HINE o CHOP-INTEND.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	--	------------------	---------

Ventilación permanente o muerte

1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Para Nusinirsén, Albrechtsen 2020 reporta una reducción de la necesidad de VP o muerte (HR: 0.53, $p = 0.0005$).	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	---	------------------	---------

Efectos adversos


2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	No EAS. Los EA fueron iguales o menores para nusinirsén que para placebo (41% vs 61%). El EA más frecuente fue cefalea. También se reportó piroxia, infecciones, vómitos y constipación.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza a. De los 4 ensayos incluidos, 2 son estudios clínicos que no aplicaron aleatorización, ocultamiento de la asignación y estrategias de ciego. b. No es específico en AME tipo I, sino que es en AME en general c. Intervalos de Confianza no reportados claramente en los estudios incluidos. Escaso número pacientes incluidos en los estudios.


Nusinersen comparado con Placebo para tratamiento de AME tipo II

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nusinersen	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		


Cambio en el score de discapacidad (seguimiento: 15 meses ; evaluado con : HFMSE Score: 0–66)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	84	42	-	MD 5.9 más alto. (3.7 más alto. a 8.1 más alto.)	 MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----	----	---	---	---	---------


Cambio en el score de discapacidad (seguimiento: 15 meses ; evaluado con : HFMSE, cambio de tres puntos)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^a	ninguno	48/84 (57.1%)	1/42 (2.4%)	RR 1.80 (0.99 a 3.10)	19 más por 1000 (de 0 menos a 50 más)	 MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---------------	-------------	--------------------------	---	---	---------

Adquisición de la habilidad para "caminar" (seguimiento: 15 meses ; evaluado con : WHO Motor Milestone criteria)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	1/84 (1.2%)	1/42 (2.4%)	RR 1.50 (0.06 a 36.10)	12 más por 1000 (de 22 menos a 836 más)	 MODERADO	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	---------	-------------	-------------	---------------------------	---	---	---------

Adquisición de la habilidad para "pararse" (seguimiento: 15 meses ; evaluado con : WHO Motor Milestone criteria)

1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	1/84 (1.2%)	1/42 (2.4%)	RR 0.50 (0.03 a 7.80)	12 menos por 1000 (de 23 menos a 162 más)	 BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	-------------	-------------	------------------------	---------	-------------	-------------	--------------------------	---	---	---------

Efectos Adversos

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nusinersen	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	84/126 (66.7%)	42/126 (33.3%)	RR 0.9 (0.9 a 1.0)	33 menos por 1000 (de 33 menos a 0 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo a. Small sample size b. Downgraded one level for imprecision because the small sample size is unlikely to have captured uncommon adverse events c. Downgraded two levels for imprecision because of small sample size, low event rate and wide CI.

f. Pregunta 6

Pregunta 6.1

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
CHOP- INTEND score (seguimiento: 24 meses)									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	La mediana basal de CHOP- INTEND score en el total de pacientes con AME-1 fue 24.0 (10.0 - 34.0). De los 21 pacientes con AME - 1, el 62% (13/21) obtubieron un score > o = 40 pts. De 17 pacientes con AME-1 en la cohorte de dosis alta, el 82% (14/17) obtubieron un score > o = 40 pts.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
HINE-2 score (seguimiento: 24 meses)									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	El total de 21 pacientes con AME-1 presentaron una mediana basal en el HINE-2 score de 1.0 (0.0 - 3.0). Los pacientes de la cohorte de dosis alta (n=17) siguieron alcanzando hitos del desarrollo motor a los 24 meses: 77% de alta lograron el control cefálico, 70% de lograron rodar sobre si mismos, 71% lograron sentarse y 30% lograron pararse.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Capacidad para sentarse sin apoyo - BSID III (seguimiento: media 24 meses ; evaluado con : Item 22 of the BSID-III Gross Motor subscale)									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	De 17 pacientes con AME-1 en la cohorte de dosis alta, el 59% (10/21) fueron capaces de sentarse sin apoyo. Los 7 pacientes que lograron sentarse sin apoyo por al menos 5 segundos a los 12 meses de seguimiento conservaron su capacidad de sentarse a los 24 meses.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Supervivencia libre de evento (seguimiento: 24 meses)									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	De 17 pacientes con AME-1 en la cohorte de dosis alta, el 88% (12/17) no requirieron soporte ventilatorio permanente.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Requerimiento de hospitalización en cohorte de dosis alta (seguimiento: 24 meses)									

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	De 17 pacientes con AME-1 en la cohorte de dosis alta, el 35% (6/17) no requirieron hospitalización durante más de una noche. Hubo 0.86 (0.61 - 1.18, 90% IC) hospitalizaciones por paciente-año.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Concentración máxima de proteína SMN (risdiplan a dosis de 0.2 mg/kg) (seguimiento: media 4 semanas)

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^c	serio ^b	ninguno	En 17 pacientes se presentó un incremento medio de 2.1 veces (0.9 - 6.5) con respecto a los valores basales.	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------	------------------------	-------------	--------------------	--------------------	---------	--	------------------	------------

Eventos adversos

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Todos los 21 paciente presentaron al menos un EA: 15 (71%) pacientes presentaron pirexia, 11 (52%) presentaron infección del tracto respiratorio alto, 7 (33%) presentaron tos, 7 (33%) presentaron vómitos, 6 (29%) presentaron diarrea, entre los más frecuentes. No se encontró ningún evento oftalmológico asociado a risdiplan en 24 meses de tratamiento	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	------------------	---------

Eventos adversos serios

1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	De los 21 pacientes, 71% (15/21) presentaron al menos EAS: 5 (24%) pacientes presentaron neumonía, 2 (10%) falla respiratoria aguda, 2 (10%) distrés respiratorio entre otros. Se presentaron 4 EAS fatales.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	------------------	---------

Pregunta 6.2

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Medición de la Función Motora 32 (seguimiento: 12 meses)									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	De los 30 pacientes el 63.3% (19/30) lograron una mejora ≥ 3 en MFM32 tras 12 meses de tratamiento con risdiplam. De los 17 del grupo de 2-11 años, el 76.5% (13/17) lograron una mejora ≥ 3 en MFM32. De los 13 del grupo de 12-24 años, el 46.2% (6/13) lograron una mejora ≥ 3 en MFM32.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Nivel de proteína SMN (seguimiento: 24 meses)									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	serio ^c	serio ^b	ninguno	La mediana de los niveles de proteína SMN se duplicó en pacientes con AME de tipo 2 o 3 tratados con risdiplam, que se mantuvo durante 24 meses.	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Eventos Adversos									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Se presentaron un total de 737 EA. De 51 pacientes con AME 2/3, 49 (96%) pacientes presentaron al menos un EA como pirexia (55%), tos (35%), vómitos (33%) e infección del tracto respiratorio alto (31%), entre otros. No hubo algun EA que conlleve al abandono del tratamiento.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos Adversos Serios									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Del 51 pacientes con AME 2/3, 15 (29%) presentaron al menos un EAS como neumonía (6%), fractura de fémur (4%), y una sola ocurrencia de apendicitis, gastroenteritis, influenza, neumonía por mycoplasma, entre otros. No se reportaron eventos adversos fatales.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

g. Pregunta 7

Zolgensma comparado con placebo para pacientes con AME

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Hito motor: sedestación									
2	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^c	De los 18 pacientes el 72% (13/18) alcanzado el hito motor de sedestación.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Hito motor: deglución									
2	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^c	De los 16 pacientes el 81.3% (13/16) alcanzado el hito motor de deglución.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Incremento de puntuación (seguimiento: media 1 meses ; evaluado con : CHOP INTEND scale)									
2	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	En una serie con 10 participantes, el incremento promedio al mes fue de 4.7 puntos con una desviación estándar de 3.97. En otra serie con 12 participantes, el incremento promedio al mes fue de 9.8 puntos.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Incremento de puntuación (seguimiento: media 3 meses ; evaluado con : CHOP INTEND scale)									
2	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	En una serie con 5 participantes evaluados, el incremento promedio a los 3 meses fue de 7 puntos con una desviación estándar de 8.72. En otra serie con 12 participantes, el incremento promedio fue de 15.4.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Evento Adverso: fiebre									
2	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	De los 33 pacientes el 45.5% (15/33) presentó fiebre.	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de certeza							Impacto	Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Evento Adverso: elevación de transaminasas

3	estudios observacionales	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación gradiente de dosis-respuesta ^d	De los 136 pacientes el 81.3% (111/136) presentó elevación de transaminasas.	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	--	--	------------------	------------

Eventos adversos serios

2	estudios observacionales	muy serio ^e	no es serio	no es serio	serio ^b	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^c	De los 112 pacientes el 12.5% (14/112) presentó EAS.	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	------------------------	-------------	-------------	--------------------	--	--	------------------	---------

CI: Intervalo de confianza a. Usando ROBINS I se obtuvo un moderado riesgo de sesgo (confusión y desgaste) b. Pequeño tamaño de muestra y/o tasa de eventos c. En el funnel plot se observa riesgo de sesgo de publicación d. Sospecha de riesgo de sesgo de publicación (Eger p=0.357) e. Usando ROBINS I se obtuvo un alto riesgo de sesgo: confusión, selección y desgaste

Anexo N° 9. Tablas de matriz de decisión GRADE (Evidence to Decisión framework)

a. Pregunta 1

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Test accuracy	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Desirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of test accuracy	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Certainty of the evidence of test's effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Certainty of the evidence of management's effects	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of the evidence of test result/management	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Values	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Balance of effects	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Resources required	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

	Juicio						
Cost effectiveness	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Equity	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Acceptability	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Feasibility	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			

b. Pregunta 2

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Test accuracy	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	Very accurate		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of the evidence of test accuracy	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of test's effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of management's effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of the evidence of test result/management	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies

	Juicio						
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

c. Pregunta 3

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	Very accurate		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Values	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Balance of effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Resources required	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Equity	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Acceptability	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Feasibility	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know

d. Pregunta 4

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Very inaccurate	Inaccurate	Accurate	Very accurate		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Values	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Balance of effects	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Resources required	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Equity	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Acceptability	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Feasibility	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know

e. Pregunta 5

TABLA EVIDENCE TO DESITION DEL SISTEMA GRADE: Nusinersen en AME tipo I y III

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TABLA ETD DEL SISTEMA GRADE: Nusinersen en AME tipo II:

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

f. Pregunta 6

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

g. Pregunta 7

	Juicio						
Problem	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Desirable Effects	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
Undesirable Effects	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
Certainty of evidence	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Values	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
Balance of effects	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
Resources required	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
Certainty of evidence of required resources	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
Cost effectiveness	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	No included studies
Equity	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
Acceptability	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
Feasibility	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

Anexo N° 10. Estrategias de comunicación y socialización

1. Publicación de guías en su versión extensa y usuario final en las paginas institucionales de la SPN.
2. Publicación de versión artículo científico de la guía.
3. Presentación de la guía a través de plataforma de redes sociales de la SPN.
4. Publicación de guías en sus versiones en repositorios nacionales e internacionales.