

Amiotrofia muscular espinal: una nueva perspectiva

Alejandra García Montoya - R2

Tutores: Dr. Francisco Gómez y Dra. Rocío

Jadraque (Neurología infantil)

Colaboradoras: Dra. Nuria Martínez y Dra. Sara

Latorre (UHD pediátrica)

Hospital General Universitario Dr. Balmis

Índice



1. Casos clínicos



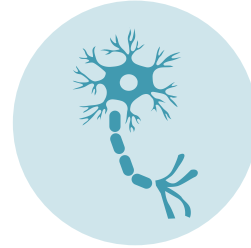
2. Fisiopatología/Genética



3. Cuadro clínico



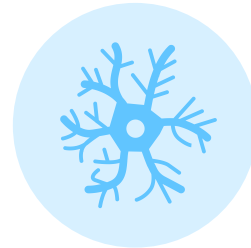
4. Diagnóstico



5. Tratamiento

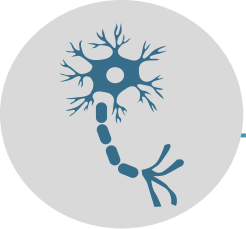


6. Cribado neonatal



7. Conclusiones

8. Bibliografía



1. Casos clínicos



Lactante de 25 días de vida

Diagnóstico al mes de vida de **ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO 0-1a**



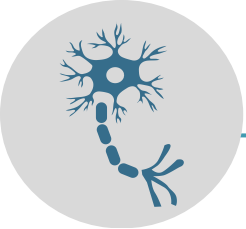
NO diagnóstico en pruebas del talón (cribado neonatal)

- Estudio genético (MLPA): **0 copias gen SMN1 y 2 copias gen SMN2**

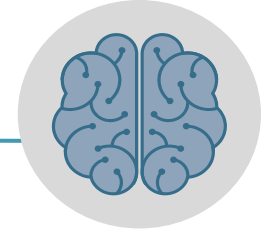
TRATAMIENTO:

NO cumple criterios para iniciar tratamiento modificador del curso de la enfermedad

- Inicio de los síntomas en las primeras 2 semanas de vida
- EF:
 - Respiración paradójica, superficial. Llanto afónico
 - Hipotonía** generalizada con postura en libro abierto. **Nulo sostén cefálico**
 - Arreflexia**, no presenta reflejos osteotendinosos bilaterales
 - Reflejo de moro negativo, no reflejo de presión plantar ni palmar
 - No movimientos espontáneos ni antigravitatorios. No clonías
 - Movimientos **oculomotores conservados**. Movimientos **faciales normales**
 - A nivel cognitivo consciente, activa y reactiva, FANT
 - Fasciculaciones linguales**
 - Portadora de SNG para alimentación para proteger vía aérea por disfagia



1. Casos clínicos



Adolescente varón de 16 años

Diagnóstico a los 11 meses de **ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO IIa** (en Venezuela)

Residente en España desde Octubre 2018



- Estudio genético (MLPA): **0 copias gen SMN1 y 3 copias gen SMN2**

TRATAMIENTO:

1. A los 11 años y 8 meses (mayo 2019) inicia tratamiento con **Nusinersen** (recibe 15 dosis)
2. Cambio de tratamiento a **Risdiplam** a los 16 años y 1 mes (julio 2023)

- Inicio de los síntomas a los **6-7 meses** de edad
- Máximo hito motor → Sedestación sin apoyo alcanzada a los 11 meses, y perdida a los 24 meses. Actualmente **sedestación con apoyo** (nunca bipedestación)
- Debilidad de la musculatura respiratoria, con manejo inadecuado de secreciones y tos inefectiva → infecciones respiratorias recurrentes

2. Fisiopatología / Genética

Amiotrofia muscular espinal (AME) → enfermedad rara de origen genético con herencia **autosómica recesiva** → causa **genética** más frecuente de mortalidad infantil

*Incidencia estimada → 1/6000 a 1/10 000 recién nacidos vivos, sin preferencia de sexo

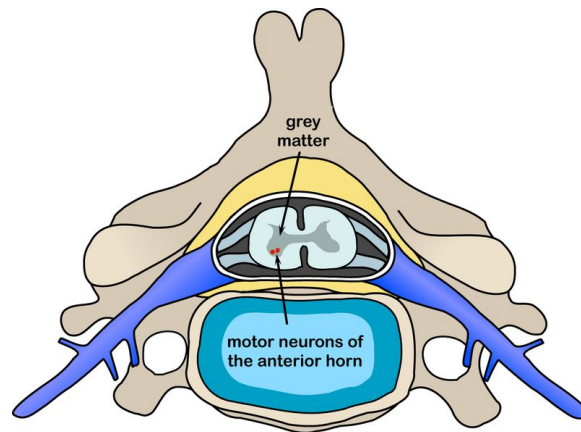
*Tasa de portadores → 1/40 a 1/60

Causada por mutaciones **bialélicas** del **gen SMN1** (5q13)

- 96% → delección homocigota del gen *SMN1* (90% son delecciones de los exones 7 y 8; y 10% del exón 7)
- 3% → delección en un alelo y una mutación puntual en el otro alelo

*98% de los casos → heredadas de sus progenitores (2% una de las alteraciones es *de novo*)

La ausencia de proteína *SMN1* → **degeneración de las motoneuronas del asta anterior** de la médula espinal y denervación de los músculos → debilidad y paresia

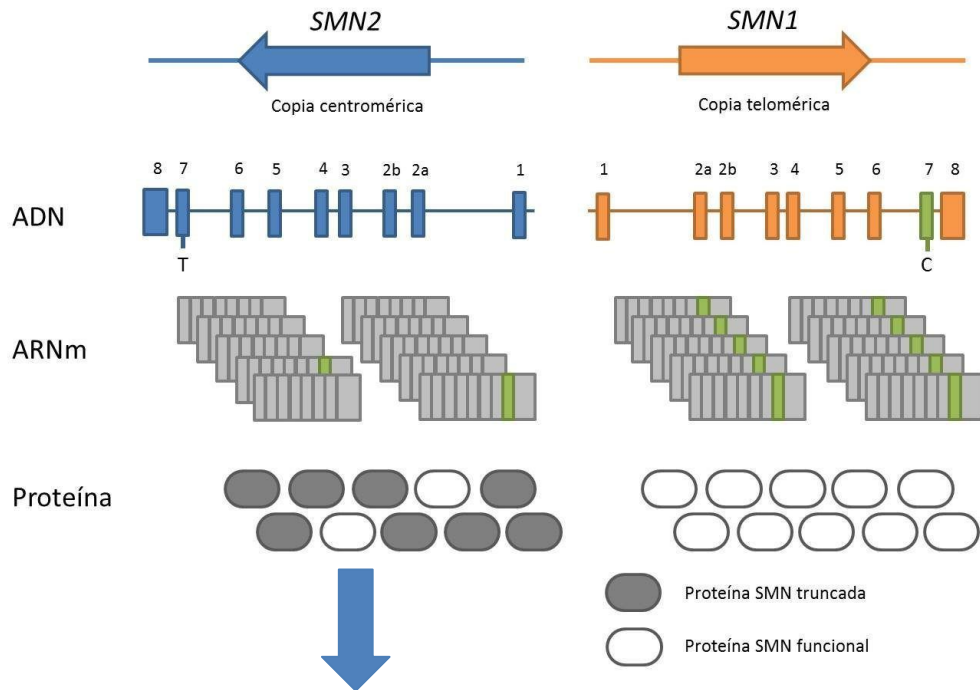




2. Fisiopatología / Genética

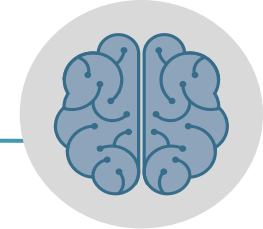


SMN1
Spinal muscular atrophy

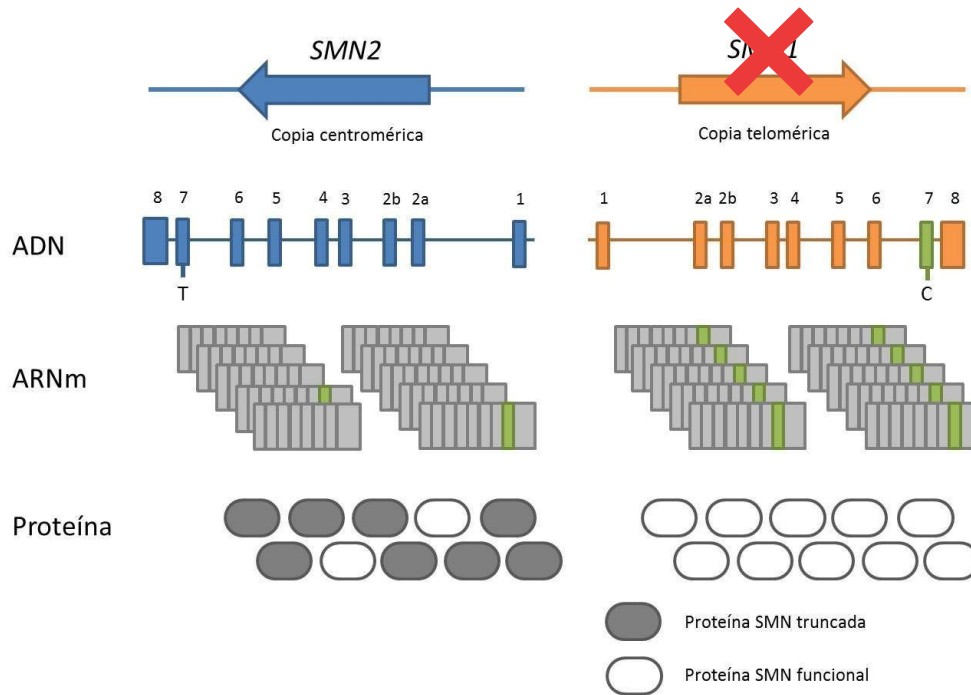


10-20% → transcrito completo y proteína funcional
80-90% → ARNm sin exón 7 → proteína truncada e inestable

2. Fisiopatología / Genética



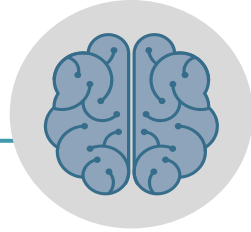
SMN1
Spinal muscular atrophy



La deleción homocigota del gen SMN1 es **esencial** en la génesis de la enfermedad, mientras que el número de copias del gen SMN2, parece regular la severidad del cuadro y la respuesta a alguna de las terapias

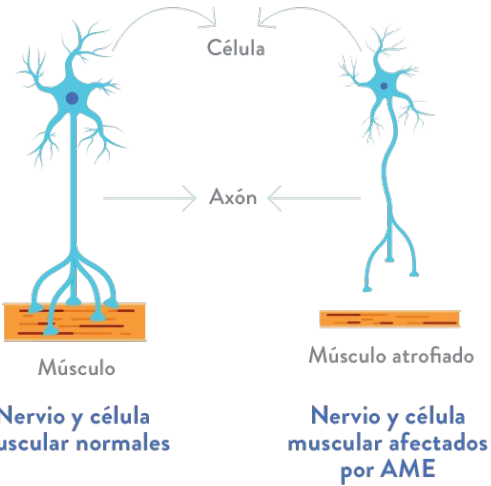


3. Cuadro clínico



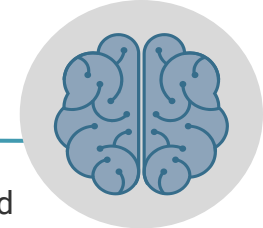
Enfermedad neuromuscular:

- **Hipotonía** con debilidad progresiva, simétrica, proximal → paresia y atrofia
 - Mayor afectación de extremidades inferiores
 - Asocian debilidad de la musculatura bulbar → preservando la musculatura facial
- **Arreflexia** de ROTs
- Afectación de la musculatura intercostal (preservación del diafragma) → configuración campaniforme del tórax
- **Fasciculaciones linguales**
- **No** afectación cognitiva





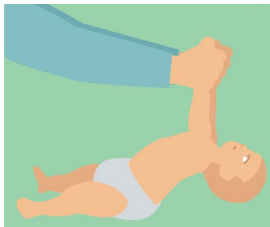
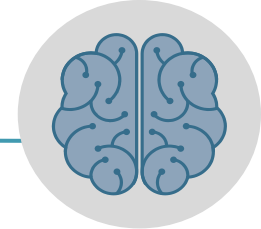
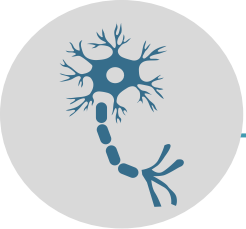
3. Cuadro clínico



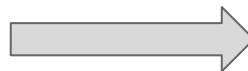
Clasificación actual → **gravedad** de los síntomas, **edad** de su aparición y **evolución** de la enfermedad

Tipo AME	Incidencia	Copias SMN2	Subtipo	Edad debut	Máximo hito motor
Tipo I o forma infantil (Werdnig Hoffman)	50-60%	2-3	<ul style="list-style-type: none">• 1a• 1b• 1c	<ul style="list-style-type: none">• <2 semanas• 2 sem-3 mes• 3m - 6 m	<ul style="list-style-type: none">• No sostén cefálico• No sostén cefálico• Sostén cefálico
Tipo II o forma intermedia (Dubowitz)	30%	3	<ul style="list-style-type: none">• 2a• 2b	<ul style="list-style-type: none">• 6-18 meses	<ul style="list-style-type: none">• Sedestación. No bipedesta• Sedestación. Bipedesta con apoyo. No deambula
Tipo III o forma juvenil (Kugelberg Wellander)	10-20%	3-4	<ul style="list-style-type: none">• 3a• 3b	<ul style="list-style-type: none">• <3 años• >3 años	<ul style="list-style-type: none">• Deambulan con ayuda
Tipo IV o forma adulta		4-8		<ul style="list-style-type: none">• >20 años	
Tipo 0 o forma prenatal		1		<i>Prenatal</i>	

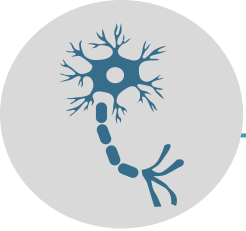
4. Diagnóstico



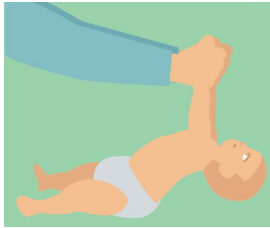
**Cuadro
clínico**



**Sospecha
diagnóstica**



4. Diagnóstico

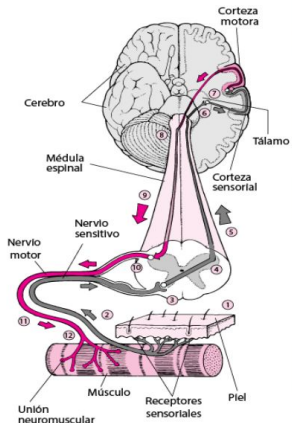


Cuadro clínico



Sospecha diagnóstica

Conceptos generales.



*Hipotonía neonatal.
Manejo y diagnóstico de un caso de distrofia miotónica congénita.*

Autora: Dra. Àngela Vidal Bataller.
Tutora: Dra. Ana María Rivera Figueiras.
Unidad de Neonatología. Hospital General Universitario Dr. Balmis.

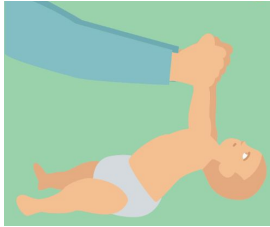
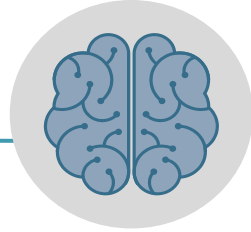
HIPOTONÍA = ↓	
Predominio/ Fuerza	
Movimientos antigraavitatorios	
ROT	
Nivel de conciencia	
Fenotipo	
Trofismo muscular	Normal
Respiratorio	Pueden necesitar VM

ETIOLOGÍAS DE HIPOTONÍA PERIFÉRICA
MOTONEURONA degenerativas: AME infantil de inicio precoz deformativas: mielomeningocele, diastematomelia, Sdr. Moebius infecciosas: poliomielitis, otros virus
RAÍCES Y NERVIOS PERIFÉRICOS neuropatías hereditarias: neuropatía axonal congénita, neuropatía asociada a cataratas y dismorfismo facial... quiridas
UNIÓN NEUROMUSCULAR astenia gravis neonatal síndromes miasténicos congénitos miastenia congénita

LESIONES MEDULARES
MÚSCULO - Miopatías congénitas: nemalínica, miotubular, mitocondriales... - Distrofias musculares: distrofia miotónica congénita , distrofia muscular congénita - Inflamatorias: polimiositis



4. Diagnóstico

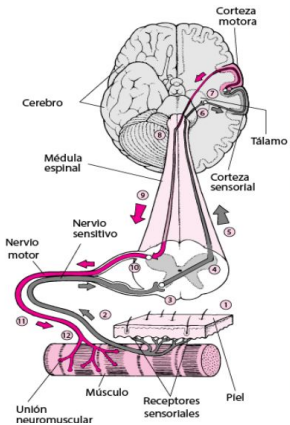


Cuadro clínico



Sospecha diagnóstica

Conceptos generales.

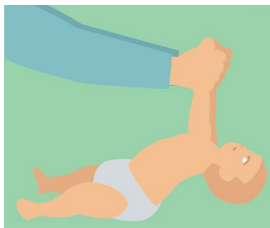
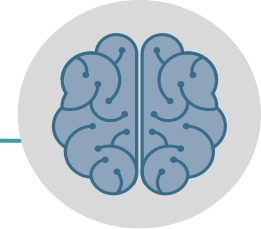


	HIPOTONÍA = ↓ resistencia al movimiento pasivo del músculo en reposo	
	CENTRAL	PERIFÉRICA (→ debilidad)
Predominio/ Fuerza	Axial/ normal o ligeramente ↓	Global, puede ser mayor a nivel distal/ muy ↓↓
Movimientos antigravitatorios	Normales	Ausentes o muy ↓↓
ROT	Normales o ↑. Clonus	Ausentes o ↓
Nivel de conciencia	Alterado (puede haber crisis)	Normal
Fenotipo	Normal o sindrómico (↓ perímetro cefálico, Down...)	Puede haber rasgos miopáticos (facies amílica, ptosis, boca abierta...) o propios de la acinesia fetal (artrogriposis, paladar ojival, hipoplasia pulmonar....)
Trofismo muscular	Normal	Atrofia muscular, fasciculaciones linguales...
Respiratorio	Pueden necesitar VM	Insuficiencia respiratoria prolongada

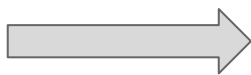
ETIOLOGÍAS DE HIPOTONÍA CENTRAL	ETIOLOGÍAS DE HIPOTONÍA PERIFÉRICA
ENCEFALOPATÍAS AGUDAS <ul style="list-style-type: none"> - Encefalopatía hipóxico-isquémica, accidente cerebrovascular (isquemia, hemorragia, trombosis venosa) y traumatismo encefálico - Infecciosas: meningitis, encefalitis, TORCH - Tóxico-metabólicas: bilirrubina, drogas 	MOTONEURONA <ul style="list-style-type: none"> - Degenerativas: AME infantil de inicio precoz - Malformativas: mielomeningocele, diastematomelia, Sdr. de Moebius - Infecciosas: poliomielitis, otros virus
ENCEFALOPATÍAS ESTÁTICAS <ul style="list-style-type: none"> - Cromosopatías: Down, Prader- Willi - Encefalopatías malformativas 	RAÍCES Y NERVIOS PERIFÉRICOS <ul style="list-style-type: none"> - Polineuropatías hereditarias: neuropatía axonal congénita, neuropatía asociada a cataratas y dismorfismo facial... - Adquiridas
TRASTORNOS METABÓLICOS <ul style="list-style-type: none"> - Hipoglucemia, hipoCa, hiperMg, hipotiroidismo - Errores innatos del metabolismo 	UNIÓN NEUROMUSCULAR <ul style="list-style-type: none"> - Miastenia gravis neonatal - Síndromes miasténicos congénitos - Botulismo
LESIONES MEDULARES	MÚSCULO <ul style="list-style-type: none"> - Miopatías congénitas: nemalínica, miotubular, mitocondriales... - Distrofias musculares: distrofia miotónica congénita, distrofia muscular congénita - Inflamatorias: polimiositis



4. Diagnóstico

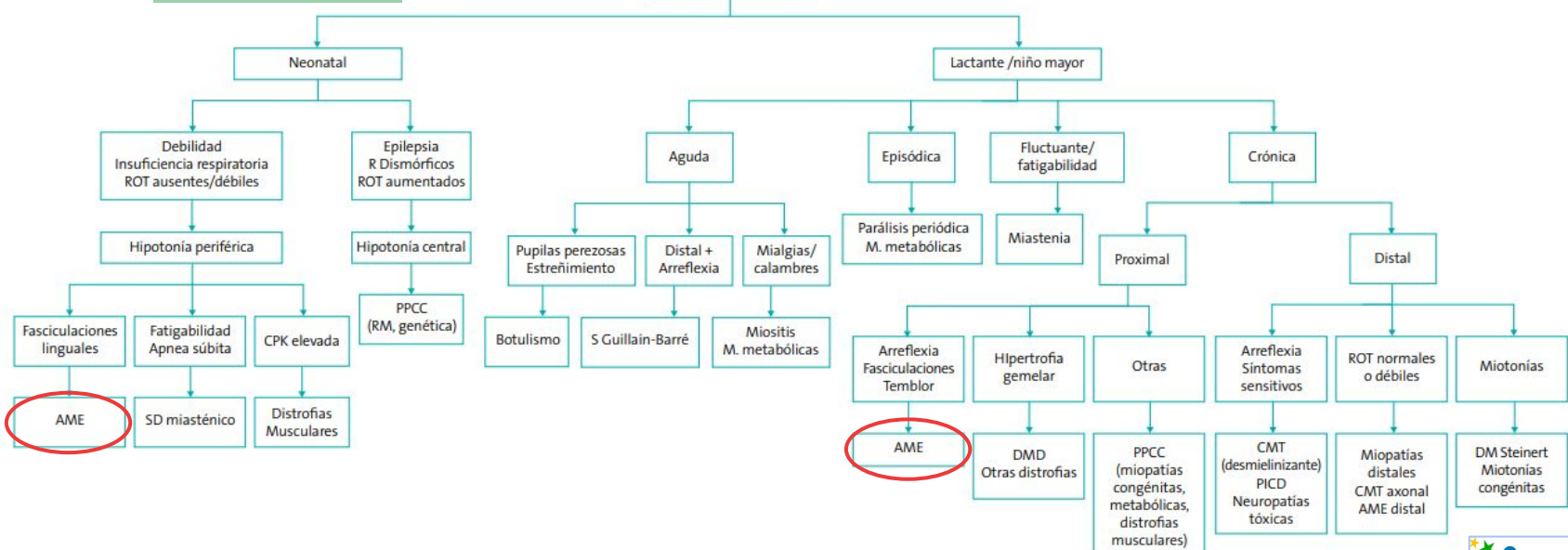


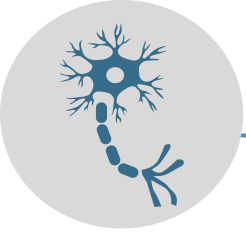
Cuadro clínico



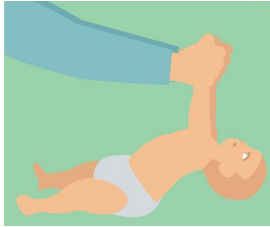
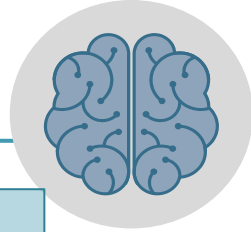
Sospecha diagnóstica

Hipotonía/debilidad





4. Diagnóstico



Cuadro clínico



Sospecha diagnóstica



Estudio genético SMN1/SMN2

(Biopsia muscular no necesaria)

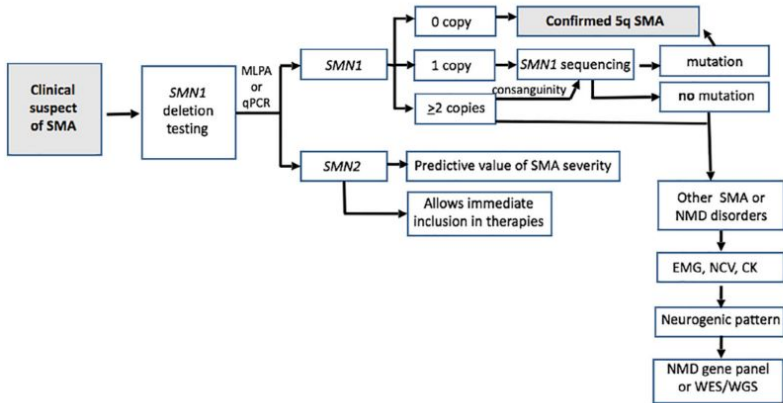
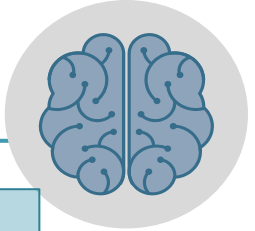
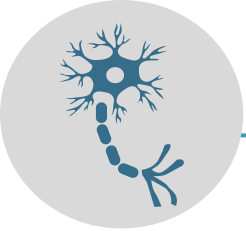
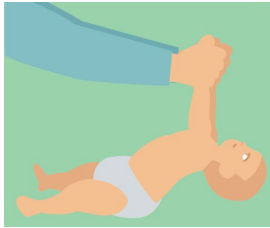


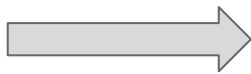
Fig. 1. Diagnostic algorithm for spinal muscular atrophy (SMA: spinal muscular atrophy; SMN1: survival motor neuron 1; SMN2: survival motor neuron 2; NMD: neuromuscular disorders; EMG: electromyography; NCV: nerve conduction velocity; CK: creatine kinase levels; WES: whole exome sequencing; WGS: whole genome sequencing).



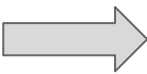
4. Diagnóstico



Cuadro clínico



Sospecha diagnóstica



Estudio genético
SMN1/SMN2

(Biopsia muscular no necesaria)

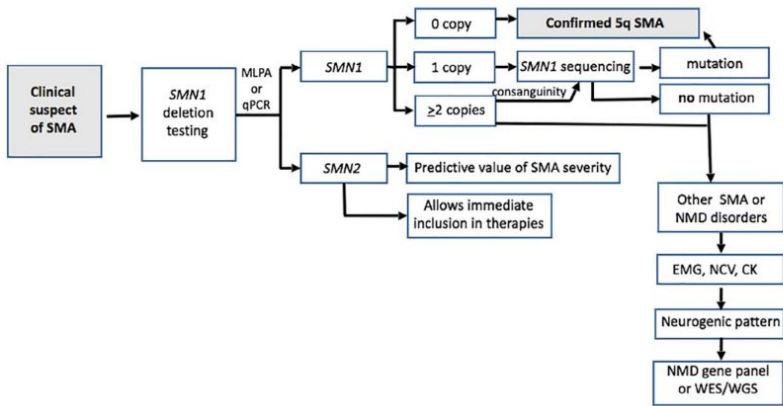
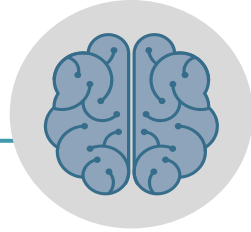


Fig. 1. Diagnostic algorithm for spinal muscular atrophy (SMA: spinal muscular atrophy; SMN1: survival motor neuron 1; SMN2: survival motor neuron 2; NMD: neuromuscular disorders; EMG: electromyography; NCV: nerve conduction velocity; CK: creatine kinase levels; WES: whole exom sequencing; WGS: whole genome sequencing).

Otras pruebas:

- **CKs** → normales o levemente elevadas
- Estudios de **conducción nerviosa**:
 - Sensorial: potenciales de acción normales
 - Motora: disminución de los potenciales de acción
- **EMG**:
 - AME tipo 1: muestra cambios denervativos sin reinervación
 - AME tipo 2 y 3: potenciales de acción con duración prolongada, amplitud incrementada y disminución del reclutamiento

5. Tratamiento



2017

Tratamiento **sintomático** y paliativo

Terapias **modificadoras** del
curso de la enfermedad

NO curativas

5. Tratamiento



2017

Tratamiento **sintomático** y paliativo

Terapias **modificadoras** del curso de la enfermedad

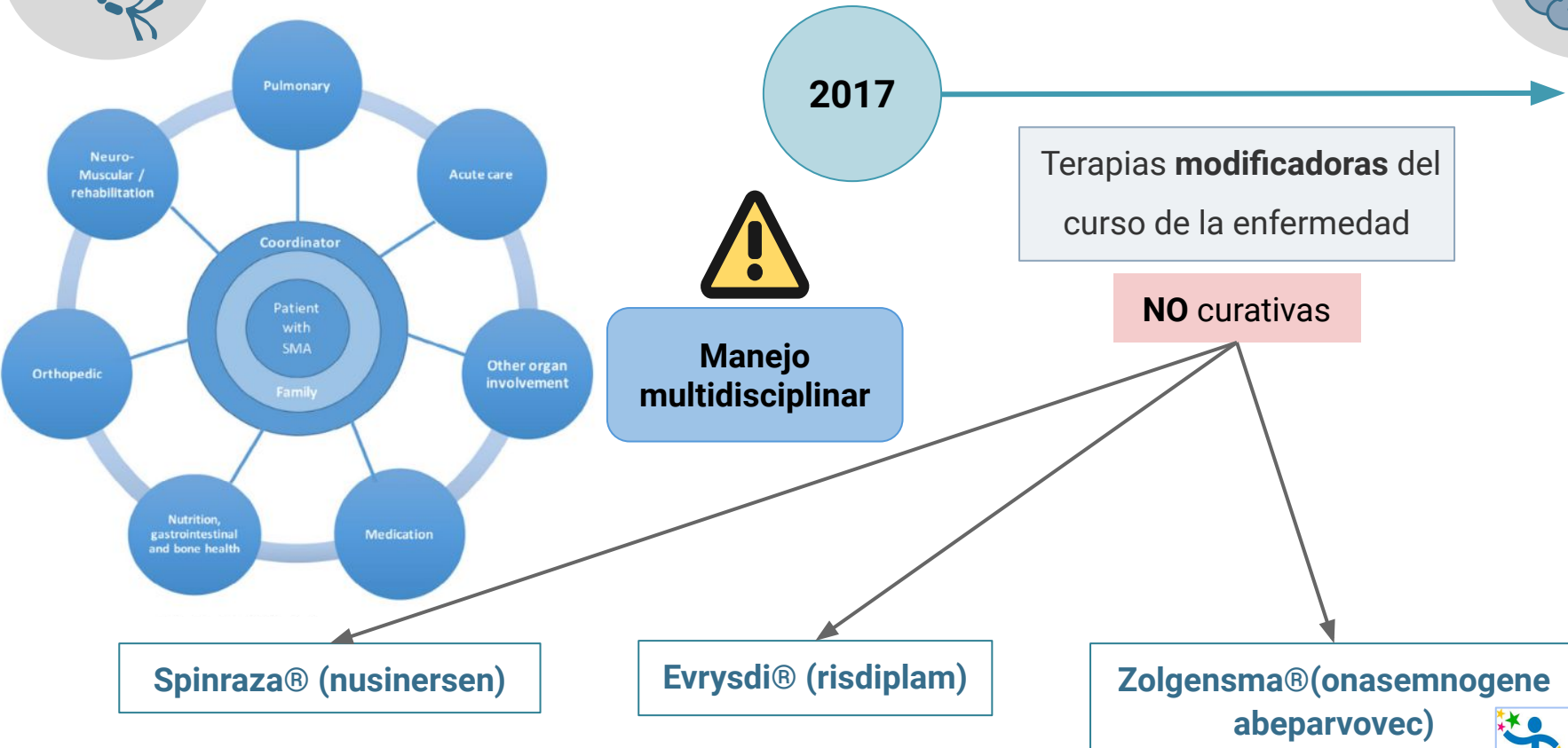
NO curativas

Spinraza® (nusinersen)

Evrysdi® (risdiplam)

Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)



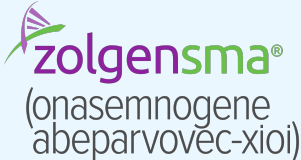
5. Tratamiento

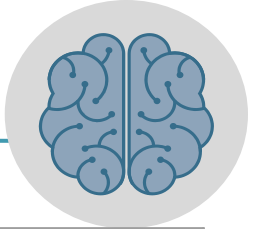
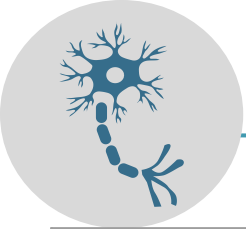




5. Tratamiento



	 SPINRAZA [®] (nusinersen) <small>injection</small> 12 mg/5 mL	 Evrysdi [®] <small>risdiplam</small> 60 mg <small>powder for oral solution</small>	 zolgensma [®] (onasemnogene abeparvovec-xioi)
Objetivo global	conseguir, además de una mejor calidad de vida, una mejoría o estabilización en la función motora y/o función respiratoria y/o función bulbar		
Mecanismo de acción	oligonucleótido antisentido que bloquea la región del intrón 7 y favorece la inclusión del exón 7 en los transcritos del mRNA del SMN2, lo que resulta en una proteína SMN completa funcional	modificador del empalme del pre-ARNm de SMN2 que facilita la inclusión del exón 7 en los transcritos de mRNA, lo cual resulta en una proteína SMN plenamente funcional	terapia génica diseñada para introducir una copia estable y funcional del gen SMN1 en las células transducidas mediante un vector de virus adenoasociado serotipo 9 (AAV9)
Vía de administración	Vía intratecal → 4 dosis de carga (d 0, +14, +28, +63) → dosis de mantenimiento cada 4 meses	Vía oral → administración diaria	Vía intravenosa → dosis única
Precio(€)/dosis	70.000	8.285	1.945.000



5. Tratamiento

	 SPINRAZA[®] (nusinersen) injection 12 mg/5 mL	 Evrysdi[®] risdiplam 60 mg powder for oral solution	 zolgensma[®] (onasemnogene abeparvovec-xioi)
Objetivo global	conseguir, además de la función respiratoria, la función motora y/o		la función motora y/o
Mecanismo de acción	oligonucleótido que bloquea la regulación de la expresión de los transcritos SMN2, lo que favorece la producción de la proteína SMN		terapia génica diseñada para producir una copia estable y funcional del gen SMN1 en las células transducidas mediante un vector de virus adenoasociado serotipo 9 (AAV9)
Vía de administración	Vía intratecal (d 0, +14, +28, mantenimiento)		intravenosa → dosis única
Precio(€)/dosis	70.000	8.285	1.945.000



INICIO DEL TRATAMIENTO LO MÁS PRECOZ POSIBLE



5. Tratamiento




 **MINISTERIO DE SANIDAD**

SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD
Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmada

Protocolo clínico de uso de Nusinersen y Risdiplam para la Atrofia Muscular Espinal (AME) en el Sistema Nacional de Salud

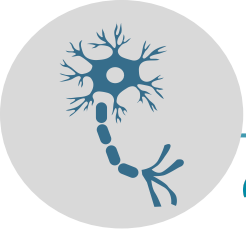
19 de febrero de 2024

 **GOBIERNO DE ESPAÑA** **MINISTERIO DE SANIDAD** **SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD**
INSTITUCIÓN GENERAL DE CÁSTILA-CORONA DE ARRAGÓN DEL DILECTO REINO DE CASTILLA

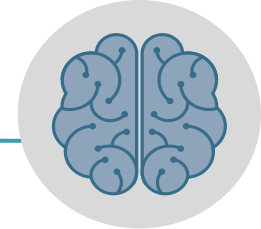
PROTOCOLO FARMACOCLÍNICO DEL TRATAMIENTO CON ONASEMNOGÉN ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA®) EN PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

08/04/2022



5. Tratamiento



MINISTERIO
DE SANIDAD

SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD

Dirección General de Cartera Común
de Servicios del SNS y Farmada

Protocolo clínico de uso de Nusinersen y Risdiplam para la Atrofia
Muscular Espinal (AME) en el Sistema Nacional de Salud

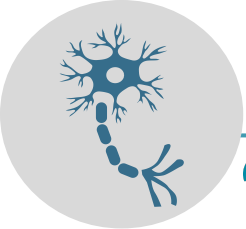
19 de febrero de 2024



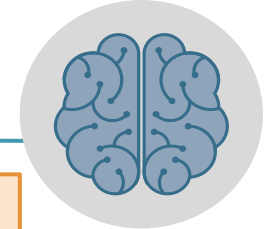
Establecer los criterios para el **inicio y uso del tratamiento, seguimiento y valoración de la respuesta** de nusinersen y risdiplam en el tratamiento de los pacientes con AME en el Sistema Nacional de Salud (SNS)

Elaborar subgrupos → características del sujeto:

- **Edad:** entre pacientes > 15 años y ≤ 15 años
- **Funcionalidad basal:** Ambulante, Sedente o No sedente
- En el caso de pacientes **pediátricos**
 - **tipo de AME:** presintomáticos y sintomáticos
 - **número de copias de SMN2** (como factor predictivo de la gravedad de la enfermedad, pero considerándolo en el contexto de su validez individual y el margen error en la contabilización del número de copias SMN2)



5. Tratamiento

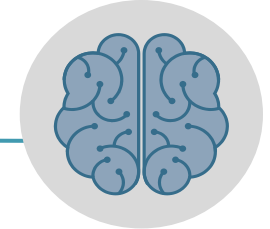


excluidos la AME tipo 0 y IV

	AME 5q pre-sintomáticos	AME 5q tipo I	AME 5q tipo II y III
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico pre-sintomático mediante diagnóstico genético - Tener entre 1-3 copias del gen SMN2 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico confirmado mediante diagnóstico clínico y genético 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico confirmado mediante diagnóstico clínico y genético - Tener un máximo de 4 copias del gen SMN2
	<ul style="list-style-type: none"> - Recibir cuidados que cumplen y que se espera que continúen cumpliendo con las directrices establecidas en la Declaración de Consenso de Normas para el Cuidado de la Atrofia Muscular Espinal (vacunas, profilaxis, apoyo nutricional, respiratorio o fisioterapia) 		
Criterios de exclusión		<ul style="list-style-type: none"> - ventilación invasiva permanente (no episodio agudo) definida como ≥ 16 horas al día de ventilación continua *Nusinerger → AME tipo IA 	<ul style="list-style-type: none"> - ventilación invasiva permanente (no episodio agudo) definida como ≥ 16 horas al día de ventilación continua - Pacientes de edad adulta que presenten una afectación leve y una evolución estable de la enfermedad con preservación de las actividades de la vida diaria
	<ul style="list-style-type: none"> *Nusinersen, situaciones clínicas que impidan el procedimiento de punción lumbar - Situaciones clínicas muy avanzadas relacionadas con otras enfermedades que no sean reversibles y en las que no se espera un beneficio con la administración del tratamiento 		



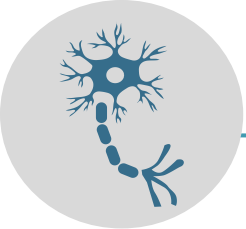
5. Tratamiento



excluidos AME tipo 0 y IV

	AME 5q pre-sintomáticos	AME 5q tipo I	AME 5q tipo II y III
Valoración continuidad del tratamiento	Cada 12 meses		
Criterios de discontinuación del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Carencia de beneficio del tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Empeoramiento de la función motora - Empeoramiento de la función pulmonar (instauración de VM continua) - Situaciones clínicas muy avanzadas relacionadas con otras enfermedades 	<ul style="list-style-type: none"> - Empeoramiento de la función motora - Empeoramiento de la función pulmonar (instauración de VM continua) - Carencia de beneficio del tratamiento
	- Desarrollo de efectos adversos graves		

	Funcionalidad motora	Funcionalidad respiratoria	Resultados percibidos por los pacientes	Funcionalidad bulbar
Pruebas de evaluación de respuesta al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - <24 meses: HINE-2 + CHOP INTEND - >24 meses ambulante: HFMSE o MFM32 + 6MWT - >24 meses no ambulante: HFMSE o MFM32 + RULM - >4 años no ambulante: EK2 + RULM - Criterios OMS 	<ul style="list-style-type: none"> - A partir de los 6 años (colaboradores) → espirometría - Lactantes → capnografía 	Módulo neuromuscular de la escala Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) → realizada por el cuidador de niños entre 2-18 años y por los pacientes entre 5-18 años	deben valorarse los síntomas bulbares (disartria, disfagia, sialorrea, etc.).



5. Tratamiento

zolgensma[®]
(onasemnogene
abeparvovec-xioi)

GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD SECRETARÍA DE ESTADO DE SANIDAD DIRECCIÓN GENERAL DE CARTERA, COORDINACIÓN DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

PROTOCOLO FARMACOCÁLÍNICO DEL TRATAMIENTO CON ONASEMNOGÉN ABEPARVOVEC (ZOLGENSMA[®]) EN PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.

Aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia

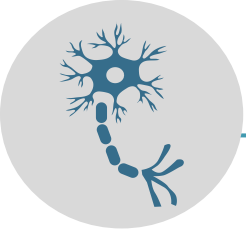
08/04/2022



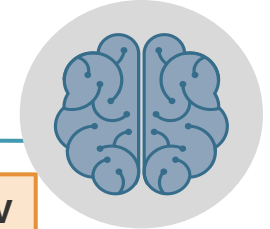
conseguir una **mejora de la función motora** y/o **mantenimiento** de los hitos motores ya alcanzados a largo plazo, así como una mejora de la función respiratoria y/o bulbar, para aumentar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes



Prolonga la supervivencia (a los 14 meses 91% vs. 25%), independiente de ventilación permanente, así como un efecto positivo sobre el estado nutricional y función motora



5. Tratamiento



zolgensma®
(onasemnogene
abeparvovec-xioi)



excluidos AME tipo 0, II, III y IV

	AME 5q pre-sintomáticos	AME 5q tipo I
Criterios de inclusión	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico de AME pre-sintomática y 2 copias del gen SMN2 2. Edad ≤6 semanas (≤42 días) 3. Edad gestacional de 35 a 42 semanas 4. Anticuerpos anti AAV por debajo de 1:50 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnóstico confirmado mediante diagnóstico clínico y genético 2. 2-3 copias del gen SMN2 3. < 9 meses de edad en el momento del tratamiento y un peso corporal de hasta 13.5 Kg 4. Anticuerpos anti AAV9 por debajo de 1:50
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> - Traqueostomía, uso profiláctico o necesidad de soporte ventilatorio no invasivo de cualquier duración - Peso inferior a 2 kg - Infección viral activa en la madre biológica (VIH, serología positiva para hepatitis B, C o virus del Zika) 	<ul style="list-style-type: none"> - Traqueostomía, uso actual o necesidad de soporte ventilatorio no invasivo ≥ 6 horas/día en las dos semanas previas a la infusión - Infección viral activa (VIH, serología positiva para hepatitis B, C o virus del Zika).
	<ul style="list-style-type: none"> - Saturación de oxígeno < 96% sin oxígeno suplementario o apoyo respiratorio en los 7 días previos a la fecha de tratamiento - Pacientes con signos de aspiración o incapacidad para tolerar líquidos no densos - Enfermedades no respiratorias graves que requieran tratamiento sistémico u hospitalización - Haber recibido tratamiento previo con otro tratamiento específico para la AME 	



zolgensma[®]
(onasemnogene
abeparvovec-xioi)

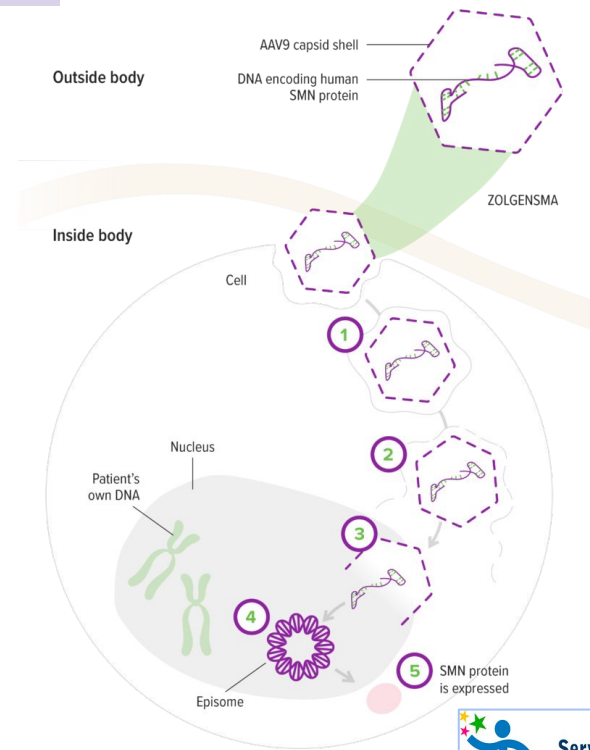
5. Tratamiento



CONSIDERACIONES GENERALES

1. Debe ser iniciado y administrado en **centros clínicos de referencia** y supervisado por un médico con experiencia
2. Antes de la administración → **pruebas de laboratorio basales**
 - pruebas de **anticuerpos anti AAV9** utilizando un método debidamente validado
 - función **hepática**: ALT, AST y bilirrubina total
 - **creatinina**
 - **recuento sanguíneo** completo (hemoglobina y recuento de plaquetas)
 - **troponina I**

* Se recomienda: ECG + Ecocardiografía/valoración cardiólogo infantil
3. Régimen inmunomodulador: tras la administración de onasemnogén abeparvovec se produce una respuesta inmunitaria frente a la cápside del AAV9 → tratamiento con **corticoides**





5. Tratamiento



European Journal of Paediatric Neurology 39 (2022) 1–10

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Paediatric Neurology

journal homepage: www.journals.elsevier.com/european-journal-of-paediatric-neurology



Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data

Judit Erdos^{*}, Claudia Wild

Austrian Institute for Health Technology Assessment, Vienna, Garnisongasse 7/20, 1090, Austria

- **Faltan datos clínicos publicados a largo plazo**
- Falta de datos y heterogeneidad en los estudios dificultan la comparativa entre las diferentes terapias
- El tratamiento **temprano** en niños con **AME tipo 1** parece conducir a mejores resultados, de ahí que el **cribado neonatal** sea de particular importancia (evidencia de los tipos de AME de aparición más tardía menos convincente)



6. Cribado neonatal

Nuevas terapias modificadoras del curso de la enfermedad

- respuesta no homogénea → mejores resultados cuanto más precozmente se instauren
- coste especialmente elevado



necesidad de instaurar programas de cribado neonatal

April 8, 2024

Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy A Nonrandomized Controlled Trial

Oliver Schwartz, MD¹; Katharina Vill, MD^{2,3}; Michelle Pfaffenlehner, MS^{4,5}; et al

» Author Affiliations

JAMA Pediatr. Published online April 8, 2024. doi:10.1001/jamapediatrics.2024.0492



Ensayo controlado no aleatorizado multicéntrico



Niños con diagnóstico genético confirmado de AME y máximo 3 copias del gen SMN2



comparar resultados de pacientes con AME diagnosticados mediante **cribado neonatal** vs diagnosticados tras inicio de los síntomas clínicos



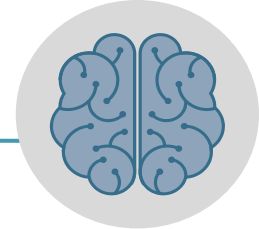
logro de los **hitos motores**

70 centros

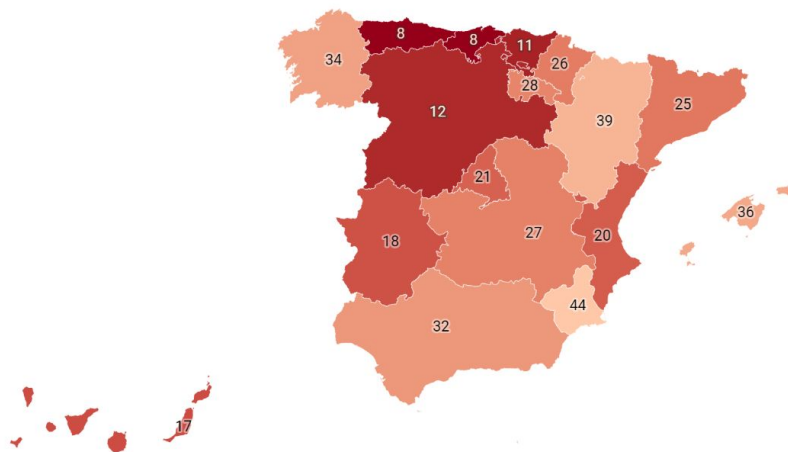
n = 234



6. Cribado neonatal



Las pruebas neonatales por comunidades



Fuente: Elaboración propia con datos del Ministerio de Sanidad, consejerías de Salud y de la Fundación Ramón Areces

LA VANGUARDIA

LA VANGUARDIA

Sociedad

NATURAL / BIG VANG / TECNOLOGÍA / SALUD / QUÉ ESTUDIAR / UNIVERSO IR / FORMACIÓN / VIVO SEG

DESIGUALDADES EN SALUD

Bebés en riesgo grave por la falta de equidad en las pruebas del talón



- Los expertos piden homogeneizar el cribado neonatal ante la disparidad entre las comunidades



7. Conclusiones



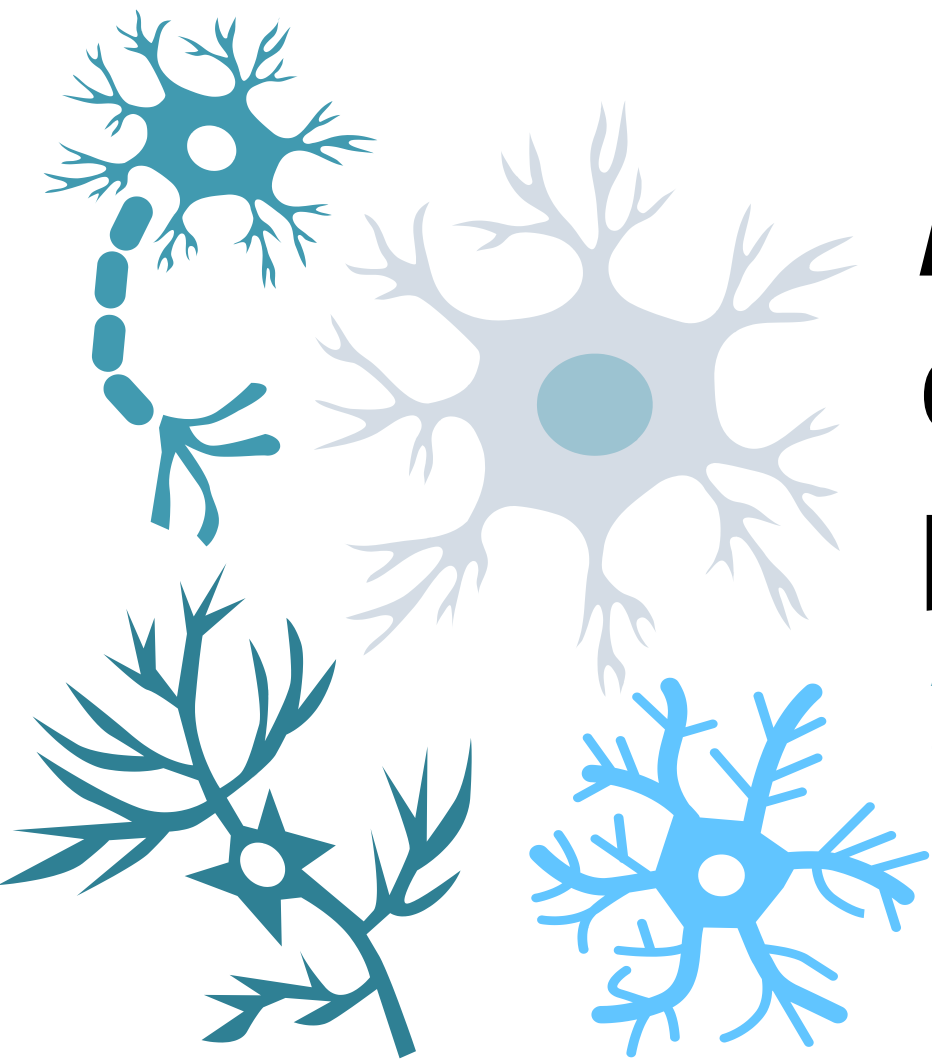
1. La AME se trata de una **enfermedad neuromuscular** producida por la degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, con la consiguiente debilidad muscular generalizada de predominio proximal, paresia y atrofia
2. La clasificación actual toma en consideración la **gravedad** de los síntomas, la **edad** de aparición y la **evolución** de la enfermedad
3. El diagnóstico de confirmación es **genético** con el estudio de los genes **SMN1** (presencia de mutación bialélica) y **SMN2** (número de copias, indicador de la gravedad de la enfermedad)
4. Desde el año 2017 se han aprobado **terapias modificadoras del curso natural de la enfermedad**, teniendo claro que no curan el cuadro. Pero lo que sí es fundamental es la necesidad de **premura en su inicio**, pues la respuesta es óptima cuanto antes se instauran (incluso pacientes presintomáticos)
5. El **diagnóstico precoz**, a ser posible presintomático, de los pacientes afectados de AME es una urgencia en la práctica médica actual



8. Bibliografía



1. Erdos J, Wild C. Mid- and long-term (at least 12 months) follow-up of patients with spinal muscular atrophy (SMA) treated with nusinersen, onasemnogene abeparvovec, risdiplam or combination therapies: A systematic review of real-world study data. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2022; 39: 1-10
2. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord NMD.* 2018; 28(2): 103-15
3. Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, Simonds AK, Schroth MK, Graham RJ, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. *Neuromuscul Disord NMD.* 2018; 28(3): 197-207.
4. Kirschner J, Butoianu N, Goemans N, Haberlova J, Kostera-Pruszczyk A, Mercuri E, et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2020; 28: 38-43.
5. Lafuente Hidalgo M, Ranz Angulo R. Amiotrofia muscular espinal. Nuevo paradigma: el código AME. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2023;16;21-6
6. Pitarch Castellano I, Cabrera-Serrano M, Calvo Medina R, Cattinari MG, Espinosa García S, Fernández-Ramos JA, et al. Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus). *Neurologia.* 2022; 37(3): 216-28.
7. Schwartz O, Vill K, Pfaffenlehner M, Behrens M, Weiß C, Johannsen J, et al. Clinical Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Pediatr [Internet].* 8 de abril de 2024 [consultado 8 de mayo de 2024]; Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.0492>



Amiotrofia muscular espinal: una nueva perspectiva

Alejandra García Montoya - R2

alpeframa@gmail.com

Hospital General Universitario Dr. Balmis