



DOCUMENTO DE CONSENSO

Consenso Delphi de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal en España (consenso RET-AME)

I. Pitarch Castellano^{a,*}, M. Cabrera-Serrano^b, R. Calvo Medina^c, M.G. Cattinari^d, S. Espinosa García^e, J.A. Fernández-Ramos^f, O. García Campos^g, D. Gómez-Andrés^h, M.A. Grimalt Calatayudⁱ, A.J. Gutiérrez Martínez^j, E. Ibáñez Albert^k, S. Kapetanovic García^l, M. Madruga-Garrido^m, M. Martínez-Morenoⁿ, J. Medina Cantillo^o, A.I. Melián Suárez^p, A. Moreno Escribano^q, F. Munell^r, A. Nascimento Osorio^s, S.I. Pascual-Pascual^t, M. Povedano^u, I.M. Santana Casiano^p y J.F. Vázquez-Costa^v

^a Sección de Neurología Pediátrica, Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^b Servicio de Neurología y Neurofisiología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^c Sección de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Regional Universitario de Málaga, España

^d Fundación Atrofia Muscular Espinal (FundAME), Madrid, España

^e Sección de Rehabilitación Infantil, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^f Sección de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

^g Sección de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Toledo, España

^h Sección de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España

ⁱ Sección de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^j Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario Insular, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

^k Sección de Rehabilitación Infantil, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

^l Unidad de ELA y Enfermedades Neuromusculares, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Basurto, OSI Bilbao-Basurto, Bilbao, Vizcaya, España

^m Sección de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz, Sevilla, España

ⁿ Sección de Rehabilitación Infantil, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^o Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

^p Sección de Rehabilitación Infantil, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España

^q Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^r Sección de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona, España

^s Unidad de patología neuromuscular, Servicio de neurología, CIBERER. Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pitarch.inmcas@gva.es (I. Pitarch Castellano).

^t Servicio de Neurología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^u Unidad Funcional de Motoneurona (UFMN), Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

^v Servicio de Neurología, Unidad de enfermedades neuromusculares, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

Recibido el 9 de julio de 2021; aceptado el 12 de julio de 2021

Accesible en línea el 19 de octubre de 2021

PALABRAS CLAVE

Atrofia muscular
espinal (AME);
Tratamiento;
Delphi;
Neuromuscular

Resumen

Introducción: La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa, causada por una mutación bialélica del gen 5q *SMN1*, que afecta predominantemente a las neuronas motoras del asta anterior medular causando una progresiva debilidad y atrofia muscular. La aparición de tratamientos modificadores del curso de la enfermedad está cambiando considerablemente la historia natural de la AME, pero existe todavía incertidumbre sobre qué pacientes se pueden beneficiar de estos tratamientos y cómo se debería medir ese beneficio.

Metodología: Un grupo de expertos especialistas en neurología, neuropediatría y rehabilitación, y de la asociación de pacientes con AME de España, analizaron, siguiendo la metodología Delphi, 5 apartados relacionados con el uso de los nuevos tratamientos: aspectos generales; objetivos del tratamiento; herramientas de medición de resultados; requisitos de los centros tratantes; y regulación de su uso. Se definió como consenso cuando una respuesta recibió al menos el 80% de los votos.

Resultados: Los protocolos de tratamiento son útiles para regular el uso de medicamentos de alto impacto y deben constituir una guía para aquel, pero se deben actualizar regularmente para recoger la evidencia más reciente disponible y su implementación se debe valorar de forma individualizada. La edad, la funcionalidad basal y, en el caso de los niños, el tipo de AME y el número de copias de *SMN2* son características que se deben tener en cuenta a la hora de establecer los objetivos terapéuticos, las herramientas de medición y el uso de dichos tratamientos. El aspecto más determinante del coste-efectividad de estos tratamientos en la edad pediátrica es su inicio precoz, por lo que se recomienda la instauración de un cribado neonatal.

Conclusiones: Las recomendaciones del consenso RET-AME proporcionan un marco de referencia para el uso adecuado de tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes con AME.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Spinal muscular
atrophy (SMA);
Treatment;
Delphi;
Neuromuscular

Delphi consensus on recommendations for the treatment of spinal muscular atrophy in Spain (RET-AME consensus)

Abstract

Introduction: Spinal muscular atrophy (SMA) is a neurodegenerative disease caused by a biallelic mutation of the *SMN1* gene, located on the long arm of chromosome 5, and predominantly affects the motor neurons of the anterior horn of the spinal cord, causing progressive muscle weakness and atrophy. The development of disease-modifying treatments is significantly changing the natural history of SMA, but uncertainty remains about which patients can benefit from these treatments and how that benefit should be measured.

Methodology: A group of experts specialised in neurology, neuropediatrics, and rehabilitation and representatives of the Spanish association of patients with SMA followed the Delphi method to reach a consensus on 5 issues related to the use of these new treatments: general aspects, treatment objectives, outcome assessment tools, requirements of the treating centres, and regulation of their use. Consensus was considered to be achieved when a response received at least 80% of votes.

Results: Treatment protocols are useful for regulating the use of high-impact medications and should guide treatment, but should be updated regularly to take into account the most recent evidence available, and their implementation should be assessed on an individual basis. Age, baseline functional status, and, in the case of children, the type of SMA and the number of

copies of *SMN2* are characteristics that should be considered when establishing therapeutic objectives, assessment tools, and the use of such treatments. The cost-effectiveness of these treatments in paediatric patients is mainly influenced by early treatment onset; therefore, the implementation of neonatal screening is recommended.

Conclusions: The RET-AME consensus recommendations provide a frame of reference for the appropriate use of disease-modifying treatments in patients with SMA.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva causada por una mutación bialélica del gen 5q *SMN1*. El resultado es el déficit de la proteína de supervivencia de la neurona motora (SMN) y una degeneración progresiva de las motoneuronas alfa del asta anterior de la médula, que provoca una debilidad y atrofia muscular progresivas¹.

La clasificación tradicional de los pacientes con AME en 5 grandes tipos se basa en una combinación del máximo hito motor alcanzado y la edad de inicio de la clínica (tabla 1), lo que nos permite obtener una aproximación pronóstica de la enfermedad en pacientes no tratados. Dado que se trata de una enfermedad progresiva, según el tiempo de evolución de la enfermedad y los tratamientos recibidos, el tipo de AME puede no ser representativo de la funcionalidad actual del paciente. Por este motivo, es conveniente clasificar a los pacientes también según su funcionalidad basal en *walker* (pueden caminar al menos unos pasos de forma independiente), *sitter* (no pueden caminar pero sí mantenerse sentados sin apoyo) y *non-sitter* (no pueden sentarse de forma independiente)^{1,2}.

Actualmente se han aprobado por la EMA distintas terapias que aumentan los niveles de proteína SMN, bien mediante el reemplazo del gen *SMN1* (onasemnogén aberparovec), bien favoreciendo la inclusión del exón 7 en la transcripción del gen *SMN2* (nusinersen y risdiplam). De esta forma reducen la muerte neuronal y la atrofia muscular³.

La aparición de estos tratamientos está cambiando la historia natural de la enfermedad, dando lugar a nuevos fenotipos. Así, recientemente se ha introducido el concepto de niño presintomático⁴. Aunque no existe consenso al respecto, este podría definirse por un desarrollo motor acorde con la edad del sujeto, la presencia de reflejos osteotendinosos, una CMAP cubital con amplitud > 1-1,5 mv y por la ausencia de los siguientes síntomas y signos^{5,6}: debilidad o hipotonía, fasciculaciones linguales, respiración diafragmática, tórax en campana, hipoxemia, hipercapnia, problemas de deglución o alimentación.

En 2018 se comercializó nusinersen en España, el primer tratamiento aprobado para la AME, con un sistema de precio/reembolso que incluía un protocolo fármaco-clínico y el registro de la efectividad terapéutica⁷. Esto permitió un acceso rápido, equitativo y bastante generalizado al tratamiento, además de garantizar la evaluación de los resultados a medio y largo plazo.

No obstante, desde la aprobación del protocolo ha aumentado considerablemente la experiencia de los

centros, así como la información disponible sobre la historia natural de la enfermedad, sobre herramientas de medición de resultados en los distintos fenotipos y sobre la eficacia en el mundo real de los distintos tratamientos y los factores que la influyen, entre otros aspectos. Este grupo de trabajo surge con la intención de aportar unas recomendaciones de consenso que sirvan de base para la elaboración de un nuevo protocolo fármaco-clínico y para un uso adecuado de los nuevos tratamientos.

Material y métodos

Metodología Delphi

La metodología Delphi es una técnica de recogida de información que permite obtener la opinión de consenso de un grupo de expertos en un área a través de la consulta reiterada⁸. Es un método particularmente útil para alcanzar consenso en un grupo de más de 5 y menos de 30 expertos, cuando se trata de un problema complejo y frente a situaciones de incertidumbre o cuando se carece de información objetiva o evidencia científica suficiente⁸. En estos casos, es apropiado utilizar el juicio experto que, además, al superar los sesgos y limitaciones de un solo individuo y basarse en el juicio colectivo, aumenta su fiabilidad⁸. Las principales características de esta metodología son: 1) es un proceso iterativo en el que los participantes pueden expresar su opinión en varias ocasiones, teniendo la oportunidad de reflexionar sobre las mismas con base en la opinión de la mayoría; 2) garantiza el anonimato, minimizando el posible sesgo derivado del prestigio o liderazgo; 3) los coordinadores del Delphi controlan el desarrollo del mismo, y 4) aunque recoge información cualitativa, permite estructurarla de forma que los resultados sean representativos del pensamiento del grupo de trabajo.

Diseño del estudio

El proyecto se dividió en 2 fases. En la primera fase, en junio de 2020, un grupo de rehabilitadores (E. Ibáñez, M. Martínez-Moreno, J. Medina), neurólogos (M. Povedano, J.F. Vázquez-Costa) y neuropediatras (D. Gómez-Andrés, M. Madruga, F. Munell, A. Nacimiento, S.I. Pascual, I. Pitarch) contactaron a otros especialistas españoles con experiencia e interés en el tratamiento de pacientes con AME y una distribución geográfica lo más representativa posible. También se contactó a la asociación de pacientes

Tabla 1 Clasificación clásica en tipos de atrofia muscular espinal

Tipo de AME	Edad de inicio de los síntomas (debilidad/hipotonía)
Tipo 0	Inicio de síntomas prenatal. Hipomotilidad fetal. Al nacimiento debilidad e hipotonía severa con insuficiencia respiratoria que requiere soporte ventilatorio. Asocian diplejía facial, defectos del tabique auricular y contracturas articulares
Tipo I	Inicio de síntomas < 6 meses
Enfermedad de Werdnig-Hoffmann	AME tipo IA: inicia síntomas en las 2 primeras semanas de vida AME tipo IB: inicia síntomas entre las 2 semanas y los 3 meses de vida AME tipo IC: inicia síntomas entre los 3-6 meses. Puede conseguir control cefálico
Tipo II	
Enfermedad de Dubowitz	Inicio de síntomas entre los 6-18 meses
Tipo III	Inicio de síntomas > 18 meses
Enfermedad de Wugelberg-Welander	AME tipo IIIA: < 3 años AME tipo IIIB: > 3 años
Tipo IV	Inicio de síntomas a partir de la tercera década (> 20 años)

FundAME. De esta forma, se constituyó un panel con 23 médicos especialistas, incluyendo un médico representante de FundAME. A cada miembro de este panel se le solicitó enviar un texto libre en el que se analizara el protocolo vigente⁷ para el tratamiento de pacientes con AME, incluyendo aquellos aspectos que deberían recogerse y/o actualizarse en un futuro protocolo. Con base en las respuestas, se consensó abordar los siguientes apartados: 1) aspectos generales; 2) objetivos terapéuticos; 3) medidas de resultado; 4) requisitos de los centros tratantes, y 5) regulación del uso de los nuevos tratamientos (incluyendo criterios de inicio, de exclusión y de interrupción).

En la segunda fase, entre julio de 2020 y febrero de 2021, siguiendo una metodología tipo Delphi⁸, los coordinadores del estudio (IP y JFVC) elaboraron los cuestionarios con las preguntas tras evaluar las ideas y sugerencias previamente formuladas por los participantes. Considerando la diversidad en la formación y experiencia de los distintos especialistas y las notables diferencias en la población analizada, en la mayoría de los apartados se diseñaron cuestionarios distintos para pacientes adultos y niños. IP fue la responsable de coordinar el consenso sobre el paciente pediátrico, mientras que JFVC coordinó el consenso sobre el paciente adulto. Si bien todos los cuestionarios estaban abiertos a todos los participantes, se solicitó a cada experto que únicamente respondiera a aquellos cuestionarios en los que tuviera experiencia. Se requirió un mínimo de 10 respuestas para dar validez a las conclusiones de cada cuestionario. Los cuestionarios fueron remitidos al panel de expertos cada 2 semanas aproximadamente, a través de una plataforma digital que garantizaba el anonimato de las respuestas. Se consideró que se había alcanzado un consenso muy alto en una respuesta cuando esta obtuvo más del 80% de los votos. En el resto de las preguntas, se reformularon algunas respuestas para facilitar el consenso, por ejemplo, eliminando aquellas con porcentajes de votación < 10% o introduciendo sugerencias del panel de expertos. Estas preguntas se reenviaron, junto con las estadísticas de respuestas de la primera ronda, para ser reconsideradas por el panel de expertos en una segunda vuelta. Tras la segunda vuelta se abrió la posibilidad de debate abierto en torno a aquellas preguntas en las que no se había alcanzado consenso, antes de someterlas a una tercera vuelta de respuestas. Tras la tercera vuelta,

en las respuestas que obtuvieron más del 80% de los votos se consideró que se había alcanzado consenso, y entre el 70 y el 80% un consenso reducido. Cuando el consenso era inferior al 70% se consideró que no se había alcanzado un consenso suficiente sobre esa cuestión y se excluyó de las recomendaciones. Así pues, en los resultados solo se muestran las respuestas en las que se obtuvo un consenso alto o muy alto.

Finalmente, se envió un borrador de los consensos alcanzados tras finalizar cada apartado y, a través de una teleconferencia (abril 2021), se realizó un análisis de los resultados por el panel de expertos para formular las conclusiones.

Debido a las restricciones asociadas con la pandemia COVID-19, todo el proceso fue telemático.

Ninguna compañía farmacéutica participó directa o indirectamente en el proceso de consenso, de elaboración de las recomendaciones ni de redacción del artículo.

Resultados

Aspectos generales

En primer lugar, se analizó qué aspectos debería abordar, y de qué manera, un protocolo que regule el uso de nuevos tratamientos en pacientes con AME. Las recomendaciones de consenso se encuentran en la [tabla 2](#). Brevemente, el protocolo debe constituir una guía para el tratamiento, pero su implementación se debe valorar de forma individualizada. De esta forma, la edad, la funcionalidad basal y, en el caso de los niños, el tipo de AME y el número de copias de *SMN2* son características que se deben tener en cuenta a la hora de establecer los objetivos terapéuticos, las herramientas de medición y el uso de los nuevos tratamientos.

Objetivos terapéuticos

El consenso alcanzado sobre los objetivos terapéuticos se puede encontrar en la [tabla 3](#). Brevemente, debemos considerar 2 grandes objetivos: la seguridad a largo plazo y la eficacia. Estos se deben individualizar en la medida de lo

Tabla 2 Recomendaciones de consenso que debe cumplir un protocolo regulador del uso de nuevos tratamientos en pacientes con atrofia muscular espinal

- A. Las recomendaciones contenidas en el protocolo deben constituir una guía para el tratamiento y seguimiento de pacientes con AME, aunque su implementación se debe valorar de forma individualizada en cada paciente y en cada contexto, buscando un uso racional de los nuevos tratamientos y el mayor beneficio del paciente
- B. Todo protocolo que evalúe el seguimiento y regule el tratamiento con el uso de fármacos modificadores de la AME debe abordar los siguientes aspectos:
- Objetivos del tratamiento
 - Criterios de inclusión y exclusión
 - Seguimiento de los pacientes
 - Criterios de interrupción
 - Requisitos de los centros tratantes
 - Algoritmo terapéutico (qué fármacos usar y en qué pacientes)
- C. Dicho protocolo debería revisarse inicialmente cada 2 o 3 años, salvo que antes existan cambios sustanciales en los tratamientos o en la evidencia disponible
- D. Debido a la heterogeneidad de la enfermedad, todo protocolo que evalúe y regule el uso de fármacos modificadores de la evolución debe diferenciar entre subgrupos de pacientes, según sus características basales. Para elaborar esos subgrupos es fundamental considerar las características del sujeto a tratar, en concreto:
- Edad: se debe diferenciar entre pacientes adultos (> 15 años) y pediátricos (\leq 15 años). En la edad pediátrica se debería diferenciar en: lactantes (< 2 años), preescolares (2-6 años), escolares (7-10 años) y prepúberes (11-15 años)
 - Funcionalidad basal (*walker, sitter, non-sitter*)
 - En el caso de pacientes pediátricos se debería considerar también el tipo de AME (presintomáticos y sintomáticos) y el número de copias de SMN2
- E. Se debe disponer de mecanismos nacionales y/o autonómicos (comités de expertos clínicos) para evaluar y resolver los casos en los que exista discrepancia entre el juicio clínico del médico tratante y el protocolo de tratamiento
- F. Se debe instaurar la detección de la AME en el cribado neonatal, puesto que el pronóstico del paciente va a depender del momento de instauración del tratamiento

posible en cada sujeto antes de iniciar el tratamiento. La eficacia debe medirse en distintas áreas terapéuticas y, si bien el objetivo general debe ser la mejoría en una o varias de ellas, la estabilización en alguna podría ser también un objetivo terapéutico en aquellos pacientes en los que sería esperable un deterioro funcional según la historia natural.

Herramientas de medición de resultados

Para poder determinar la eficacia de los tratamientos, son necesarias herramientas de medición de resultados (en adelante herramientas) adecuadas a las características de cada sujeto, así como disponer de la formación necesaria para su adecuada administración. Se consensó que se debería usar al menos una herramienta para evaluar la funcionalidad (una escala de función motora y una funcional multidimensional), una para evaluar los resultados percibidos por el paciente (una PRO, por *patient reported outcomes*), una para evaluar la función respiratoria y otra para la función bulbar. Las recomendaciones generales de las medidas de resultado se resumen en la [tabla 4](#), mientras que las herramientas consensuadas podemos encontrarlas en la [tabla 5](#) (pacientes pediátricos) y en la [tabla 6](#) (pacientes adultos).

Requisitos de los centros tratantes

Se consensó que el tratamiento y seguimiento de pacientes con AME debería realizarse en centros que puedan ofrecer atención multidisciplinar, con especialistas formados en enfermedades neuromusculares. Se recomienda una experiencia (seguimiento de al menos 5 pacientes con AME) y

formación mínima acreditable en aquellos centros en los que se realice el tratamiento y evaluación de la respuesta al tratamiento de pacientes con AME.

Regulación del uso de nuevos tratamientos

Las recomendaciones generales, de inicio, exclusión e interrupción de los nuevos tratamientos están recogidas en las [tablas 7-10](#).

Es importante reconocer que los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad deben iniciarse lo más precozmente posible en la edad pediátrica, salvo en aquellos pacientes que presentan síntomas inequívocos en las 2 primeras semanas de vida, en los que se deberían tomar decisiones individualizadas, si fuera necesario con el respaldo de comités de expertos. En este sentido, urge la instauración de un cribado neonatal de la AME e iniciar el tratamiento en fases presintomáticas en niños con 1-3 copias de SMN2.

Otros factores a considerar en el uso de los nuevos tratamientos

En la decisión de inicio, exclusión e interrupción se deberían considerar los siguientes factores:

- a. Mínima funcionalidad basal.
- b. Escoliosis y contracturas graves.
- c. Limitados datos procedentes de ensayos o práctica clínica.

Tabla 3 Consenso de objetivos terapéuticos

- A. Debemos considerar 2 grandes objetivos: la seguridad a largo plazo y la eficacia. Estos se deben individualizar, en la medida de lo posible, en cada sujeto antes de iniciar el tratamiento
- B. Para fijar los objetivos terapéuticos en cada paciente, se deben considerar al menos las siguientes variables (por orden de consenso):
1. Funcionalidad basal (*walker, sitter, non-sitter*)
 2. Tipo de AME
 3. La edad actual
 4. La trayectoria/fase de la enfermedad. La AME no tiene una progresión lineal (especialmente en la infancia), por lo que es necesario conocer la trayectoria previa y la fase de la enfermedad en la que se encuentra cada paciente en cada momento. En la edad pediátrica, la clasificación más votada para referirnos al momento de la enfermedad en que se encuentra el paciente, aunque obtuvo un consenso reducido (77,8%), consistió en 4 fases:
 - Asintomáticos
 - Fase de inicio de los síntomas (inicio)
 - Fase crónica (estabilidad)
 - Fase de declive (declive)
 5. La presencia de escoliosis, cirugía de escoliosis y contracturas
- C. En cada paciente se deben fijar varios objetivos de distintas áreas terapéuticas (función motora, respiratoria, bulbar y calidad de vida)
- D. Las variables de eficacia de los tratamientos modificadores de la enfermedad a valorar en todos los pacientes deben ser las siguientes (enumeradas por orden de consenso):
1. Función motora: la mejoría de la función motora debe ser el objetivo en la mayoría de los pacientes, aunque la estabilización motora puede ser un objetivo terapéutico en determinados pacientes o en determinadas fases de la enfermedad
 2. Calidad de vida: la mejoría de la calidad de vida debe ser un objetivo terapéutico en todos los pacientes
 3. Función respiratoria: la mejoría o estabilidad de la función respiratoria debe ser un objetivo terapéutico en todos los pacientes. Además, en determinados subgrupos, pacientes en los que se ha evidenciado una limitada supervivencia (AME tipo 1 y 2A), mantener una supervivencia libre de ventilación debe ser uno de los objetivos terapéuticos
 4. Función bulbar (deglución y habla): en pacientes con afectación bulbar, la mejoría o estabilidad puede ser uno de los objetivos terapéuticos (consenso reducido 77,8%)
 5. Reducción de ingresos hospitalarios (consenso reducido 77,8%)
 6. Fatiga y fatigabilidad: en pacientes con fatiga y/o fatigabilidad, la mejoría puede ser uno de los objetivos terapéuticos (consenso reducido 72,2%)
- E. La estabilización en determinadas áreas (motora, calidad de vida, respiratoria, bulbar) puede considerarse un objetivo terapéutico, siempre que se acompañe de un objetivo de mejoría en otras áreas

Tabla 4 Características de las herramientas de medición de resultados

- A. Se necesita desarrollar y validar nuevas herramientas para evaluar la eficacia de los nuevos tratamientos porque las existentes presentan limitaciones, particularmente en los pacientes con menor funcionalidad y en los pacientes adultos
- B. Debemos medir tanto las mejorías cuantitativas como las cualitativas en los efectos de los tratamientos:
- Mejorías cuantitativas: mejorías en la función motora (fuerza, movilidad, autonomía, fatigabilidad, aumento CMAP); mejorías en la función respiratoria; mejorías en la función bulbar
 - Mejorías cualitativas: calidad de vida; repercusión en la vida diaria
- C. Los evaluadores deben disponer de una formación adecuada para la aplicación de cada escala o prueba
- D. Las escalas y pruebas de evaluación de respuesta al tratamiento que se realicen en cada paciente se deben adaptar a los objetivos fijados en ese paciente, teniendo en cuenta sus características (funcionalidad, tipo de AME, edad, comorbilidades y tiempo de evolución/fase de la enfermedad)
- E. Las visitas de valoración de los tratamientos no deberían durar más de 90 min (incluyendo escalas)
- F. El intervalo de valoración de respuesta al tratamiento debe individualizarse según las características del paciente y la respuesta al tratamiento, siempre considerando como intervalos de referencia los 4-12 meses
- G. Se debe intentar estandarizar las condiciones de evaluación (misma hora, mismo evaluador, etc.)

Tabla 5 Herramientas de medición de resultados en pacientes pediátricos

Evaluación de la función motora/funcionalidad:

A. Se debe valorar a los presintomáticos diagnosticados por cribado al menos con una escala motora para AME (CHOP INTEND) y con los hitos del desarrollo de la WHO⁴¹ o de la HINE2⁴². En el seguimiento de los niños presintomáticos sin tratamiento, el objetivo es detectar lo más rápido posible el inicio del deterioro (antes de que sea clínicamente evidente). En este sentido, se alcanzó consenso en la realización de CMAP y la incorporación de otros biomarcadores (neurofilamentos) cuando se disponga de evidencia suficiente, además de alguna escala motora

B. Se debe medir la función motora en las visitas de los pacientes pediátricos, con la realización de varias escalas motoras, las que puedan realizarse en función de la edad y funcionalidad del paciente:

- < 24 meses: CHOP INTEND^{43,44}
- > 24 meses ambulante: HFMSE⁴⁵⁻⁴⁸ + 6MWT⁴⁹⁻⁵¹
- > 30 meses no ambulante: HFMSE⁴⁵⁻⁴⁸ + RULM⁴⁸
- Se debe evaluar la funcionalidad mediante la escala EK2^{29,30} en pacientes no ambulantes mayores de 4 años

Evaluación de los resultados percibidos por el paciente:

C. Se debe utilizar la escala *Pediatric Quality of Life Inventory*⁵² módulo neuromuscular, realizada por el cuidador de niños entre 2-18 años y por los pacientes entre 5-18 años. Consenso reducido (78%)

Evaluación de la función respiratoria:

D. Se recomienda realizar una espirometría con registro de la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y el cociente FEV₁/FVC (%) a partir de los 6 años, aunque si el niño es colaborador puede intentarse entre los 4-5 años

E. Se recomienda la valoración de la función pulmonar por capnografía⁵³ en los lactantes que lo requieran

Evaluación de la función bulbar:

F. Deben valorarse rutinariamente los síntomas bulbares (disartria, disfagia, sialorrea, etc.) en los niños^{26,27}, aunque no se alcanzó consenso respecto a herramientas específicas²⁸

Tabla 6 Herramientas de medición de resultados en pacientes adultos

Evaluación de la función motora y la funcionalidad:

A. En pacientes adultos *walker*, se recomienda la utilización de la prueba 6MWT⁴⁹⁻⁵¹ y la escala funcional ALSFRS-R^{21,22}. Alternativa o adicionalmente se podría usar la HFMSE⁴⁵⁻⁴⁸ (menor nivel de consenso)

B. En pacientes adultos *sitter*, se recomienda la utilización de la escala motora RULM⁴⁸ y la funcional EK2²⁹. Alternativa o adicionalmente se podría usar la HFMSE⁴⁵⁻⁴⁸ (menor nivel de consenso)

C. En pacientes adultos *non-sitter*, se recomienda la utilización de la escala motora RULM⁴⁸ y la funcional EK2^{29,30}

Evaluación de los resultados percibidos por el paciente:

D. Consenso en la utilización en todos los pacientes (*walker*, *sitter*, *non-sitter*) de la escala *Global Impression of Change*⁵⁴, completada por el clínico y por el paciente/cuidador en cada visita, que valora la salud global del paciente en una escala ordinal de 7 puntos

Evaluación de la función respiratoria:

E. Para pacientes adultos *walker*, se recomienda la utilización de la espirometría con registro de la capacidad vital forzada. Alternativa o adicionalmente puede medirse la presión espiratoria máxima

F. Para pacientes adultos *sitter*, se recomienda la utilización de la espirometría con registro de la capacidad vital forzada. Alternativa o adicionalmente puede medirse la presión espiratoria máxima y las horas diarias de uso de ventilación no invasiva

G. Para pacientes adultos *non-sitter*, se recomienda recoger el número de ingresos por infecciones respiratorias. Alternativa o adicionalmente, espirometría con registro de la capacidad vital forzada y recoger las horas diarias de uso de ventilación no invasiva

Evaluación de la función bulbar:

H. No se alcanzó consenso sobre la forma de valorar la función bulbar en pacientes *sitters* o *non-sitters*. La opción más votada fue usar los ítems bulbares de EK2^{29,30} (55,6%)

Tabla 7 Recomendaciones generales

A. Se recomienda la toma de decisiones terapéuticas en equipos multidisciplinares

B. El paciente y/o los padres/tutores, previamente a la instauración de un tratamiento con fármacos modificadores del curso de la enfermedad, deben ser informados de las opciones disponibles, de la relación beneficio/riesgo de cada fármaco, así como de las condiciones de seguimiento del tratamiento (criterios de inicio y de interrupción)

C. Se recomienda consensuar las decisiones terapéuticas con los pacientes y/o padres/tutores y obtener su consentimiento informado

Tabla 8 Criterios de inicio

Recomendaciones generales:

- A. Documentación genética de la mutación bialélica del gen 5q *SMN1*
- B. 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*, incluyendo vacunas, profilaxis, apoyo nutricional, respiratorio o fisioterapia
- C. Tratamiento plausiblemente eficaz para ese paciente. Evaluado por el médico responsable del tratamiento, considerando el mecanismo de acción del fármaco, las características del paciente y la mejor evidencia disponible en ese momento

Pacientes pediátricos:

- A. Urge la instauración de un cribado neonatal de la AME para iniciar el tratamiento en fases presintomáticas
- B. El tratamiento se debe iniciar lo antes posible en aquellos sujetos en los que exista indicación
- C. Niños presintomáticos
 - Tener 1-3 copias del gen *SMN2*
 - Asintomáticos en el momento de iniciar el tratamiento
- D. Pacientes tipo 0 y tipo IA.
 - No hay consenso sobre el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad en estos pacientes, por lo que se recomienda valoración individualizada por comité de expertos
- E. Pacientes sintomáticos (tipos IB a III)
 - Alteración funcional objetivada con escalas motoras y/o funcionales

Pacientes adultos:

- F. Tipos I a IV
 - Alteración funcional objetivada con escalas motoras y/o funcionales
 - Deterioro funcional definido por anamnesis o por evaluaciones previas en los últimos 5 años

Tabla 9 Criterios de exclusión

- A. Riesgo/beneficio valorado desfavorable, evaluado por médico responsable, y según mejor evidencia disponible en ese momento
- B. Situaciones clínicas muy avanzadas con mínima actividad funcional y con necesidad de asistencia para todas las actividades de la vida diaria, que a juicio clínico no sean reversibles ni se espere que puedan recibir un beneficio relevante
- C. Pacientes con necesidad de ventilación permanente (habitualmente definida como > 16 h al día), que no sea debida a un episodio agudo intercurrente y que se considere una situación clínicamente irreversible
- D. Administración fuera de ficha técnica, salvo nueva evidencia en la literatura que lo justifique

- d. Dificultad de acceso, en el caso de tratamientos intratecales o intravenosos.
- e. Adherencia a estándares de cuidados establecidos para la AME.
- f. La presencia de circunstancias extraordinarias que puedan influir en la eficacia o la medición de la eficacia de los tratamientos.

Aunque se consensuó la necesidad de instaurar medidas de control del gasto farmacéutico, no se alcanzó consenso sobre qué medida es la más eficaz, siendo el pago por resultado la medida más votada (56%).

Discusión

La aparición de los nuevos tratamientos modificadores del curso de la enfermedad está suponiendo un cambio profundo en la historia natural de los pacientes con AME y un reto considerable para el sistema sanitario, tanto por el elevado coste de comercialización de estos tratamientos como por la necesidad de actualización constante de

los especialistas encargados del seguimiento y tratamiento de estos pacientes. En este contexto, y dada la limitada evidencia de la eficacia de los nuevos tratamientos (especialmente en algunos fenotipos), su comercialización y uso está siendo muy desigual en los distintos países. En España, el uso de nusinersen (el único comercializado hasta ahora) está regulado por un protocolo elaborado en 2018 por el Ministerio de Sanidad con la participación de neuropediatras, que permitió un acceso rápido, equitativo y bastante generalizado al mismo⁹. Sin embargo, desde 2018 nuestro conocimiento sobre la enfermedad y los nuevos tratamientos ha aumentado considerablemente. La falta de la necesaria actualización del protocolo llevó a un grupo de expertos españoles en AME a crear un grupo de trabajo con el objetivo de generar recomendaciones que ayuden a la toma de decisiones sobre el uso de los nuevos tratamientos y la evaluación de la respuesta a los mismos⁹.

La AME es una enfermedad tremendamente heterogénea tanto genética (número de copias de *SMN2*, mutaciones puntuales en *SMN1*, polimorfismos modificadores en diversos genes, etc.) como clínicamente (edad, funcionalidad, contracturas, etc.)¹. Todas estas características pueden influir en la presentación y el curso de la enfermedad, así como en

Tabla 10 Criterios de interrupción del tratamiento

Recomendaciones generales:

- A. La continuidad del tratamiento dependerá de alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos para cada paciente
- B. Se debe tener en cuenta la historia natural de la enfermedad esperable en cada sujeto a la hora de interpretar los criterios de interrupción
- C. En líneas generales, se debe plantear una suspensión del tratamiento si se da alguna de las siguientes circunstancias:
 - El paciente no muestra una mejoría respecto a lo que se esperaría por historia natural de la enfermedad
 - El clínico considera que hay una carencia de un beneficio relevante del tratamiento
 - Se produce un empeoramiento del estado clínico del paciente que refleje una situación clínica difícilmente reversible (por ejemplo, pacientes con empeoramiento en la función respiratoria, con necesidad de ventilación permanente no debida a un episodio agudo)
 - El paciente presenta eventos adversos graves asociados al medicamento
- D. En caso de retirada de un tratamiento, se debe valorar la indicación de otro de los tratamientos aprobados
- E. Si se retira un tratamiento, este puede volver a instaurarse a criterio del clínico, siempre que se vea un deterioro

Pacientes pediátricos:

- A. Se recomienda interrumpir el tratamiento ante una pérdida sostenida y consistente de puntuación en la escala motora elegida para el seguimiento y/o la pérdida de un hito motor adquirido
 - Pacientes tipo IB/IC: se debe evaluar la continuidad/interrupción del tratamiento cada 12 meses (consenso 75%)
 - Pacientes tipo II/III: se debe evaluar la continuidad/interrupción del tratamiento cada 2 años

Pacientes adultos:

- A. La continuidad del tratamiento se debe evaluar cada 2 años (consenso reducido 71%). Tras ese periodo se debe plantear la interrupción si:
 - No se han alcanzado al menos 2 de los objetivos propuestos en ese paciente, incluyendo al menos un objetivo medible por el evaluador (escala motora, prueba respiratoria, etc.) y uno reportado por el paciente (calidad de vida, repercusión funcional, etc.)
 - Empeoramiento en uno o más objetivos, sin alcanzar otros objetivos de mejoría
 - En caso de alcanzar unos objetivos de mejoría pero empeorar en otros, se deben valorar individualmente los objetivos, las características del paciente y la historia natural de la enfermedad, para tomar una decisión individualizada

la forma de medir la eficacia de los nuevos tratamientos, por lo que se debería estratificar a los pacientes al menos según su edad y funcionalidad basal (presintomáticos, *walker*, *sitter*, *non-sitter*). En pacientes pediátricos consideramos que continúa siendo relevante además considerar el máximo hito motor alcanzado (tipo 0-3) y el número de copias de *SMN2*, principales factores pronósticos antes de la aparición de los nuevos tratamientos. Pese a todo, cualquier estratificación puede ser insuficiente a la hora de tomar decisiones en pacientes concretos, ya que se deben considerar también variables difícilmente previsibles y/o cuantificables, como procesos intercurrentes transitorios, el contexto sociofamiliar, la calidad de vida o la expectativa de vida del paciente. De esta manera, la implementación de cualquier protocolo se debe valorar de forma individualizada en cada paciente y en cada contexto, buscando un uso racional de los nuevos tratamientos y un balance beneficio/riesgo adecuado. Para ello, el médico responsable del tratamiento del paciente debe poseer una adecuada experiencia y formación en este campo. Así mismo, deben existir mecanismos nacionales y/o autonómicos (comités de expertos) para evaluar y resolver los casos en los que exista discrepancia entre el juicio clínico del médico tratante y las recomendaciones de cualquier protocolo de tratamiento.

La AME se caracteriza por una debilidad progresiva que afecta a distintas funciones del organismo, algunas de ellas

vitales. Así, los objetivos terapéuticos deben incluir diversas áreas terapéuticas (función motora, bulbar, respiratoria y calidad de vida) y distintos periodos temporales (corto, medio y largo plazo). Además, deben considerar la heterogeneidad clínica y en particular la funcionalidad basal del sujeto y la historia natural de la enfermedad. Esta última depende fundamentalmente de la edad, del tiempo de evolución de la enfermedad y del número de copias de *SMN2*¹⁰. Así, tras una ganancia inicial de hitos motores en la infancia más o menos prolongada, aparece una fase de pérdida inicialmente más acusada y posteriormente más lenta¹¹. Por ello, si bien el objetivo general debe ser la mejoría en una o varias áreas terapéuticas, la estabilización a corto plazo en alguna de ellas podría ser también un objetivo terapéutico en aquellos pacientes en los que sería esperable un deterioro funcional según la historia natural². Es más, la estabilización a largo plazo de una enfermedad que sabemos es degenerativa y progresiva puede considerarse en líneas generales como una respuesta al tratamiento. Por otro lado, cuando hablamos de tratamientos, además de la eficacia, es importante considerar su seguridad, que puede variar dependiendo del paciente, de la vía de administración y de la experiencia del médico tratante¹². Por ello, el objetivo debe ser siempre alcanzar un balance beneficio/riesgo favorable en cada paciente y en cada contexto terapéutico.

La heterogeneidad clínica de la AME dificulta también la medición de la respuesta al tratamiento, por lo que el tipo de herramientas de medición de resultados variará de unos pacientes a otros, principalmente según la edad y la funcionalidad¹³. Pese a que se dispone actualmente de varias herramientas específicamente diseñadas para medir la función motora en pacientes con AME, estas presentan dificultades (necesidad de recursos humanos y materiales especializados, elevado tiempo de evaluación, colaboración del paciente, etc.) y deficiencias^{14,15} (escasa sensibilidad, efectos suelo y techo), especialmente en adultos, que limitan su capacidad para detectar cambios. Así, es importante acompañar estas escalas de otras herramientas, particularmente para la evaluación de fenotipos menos estudiados como los pacientes adultos y los pacientes con mínima funcionalidad, que evalúen los resultados comunicados por los pacientes (PRO)^{2,16,17}. Las PRO son una herramienta adicional importante, ya que pueden ser más sensibles en la detección de pequeños cambios que las escalas motoras, lo que resulta particularmente relevante en los pacientes más graves¹⁸. Además, permiten abordar distintas áreas terapéuticas simultáneamente, entre ellas la calidad de vida, e incorporar de forma directa la percepción del paciente. Disponemos ya de algunas escalas funcionales desarrolladas específicamente para pacientes con AME, como EK2^{19,20} y SMAFRS¹³, y otras, como ALSFRS-R^{21,22}, que se han validado recientemente en pacientes con AME (datos enviados a publicar). Estas escalas, aunque no son aplicables a todos los pacientes (por ejemplo, en niños pequeños), deberían incorporarse a la rutina clínica por su relevancia clínica, simplicidad y reproducibilidad. Por otro lado, la valoración de la función pulmonar debe realizarse de forma sistemática, particularmente en pacientes no ambulantes, aun en ausencia de síntomas, para la identificación temprana de complicaciones y la evaluación de la necesidad de apoyo ventilatorio o tos asistida^{23–25}. También es importante la valoración de la función bulbar (habla, salivación, deglución), particularmente en pacientes *non-sitters*^{26–30}.

Los criterios que regulaban el uso de nusinersen en el protocolo del Ministerio de Sanidad de 2018 estaban basados en los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos pivotaes de nusinersen^{31,32}, que era la mejor evidencia disponible en ese momento. Sin embargo, la investigación en este campo está avanzando muy rápidamente y ya disponemos de evidencia de la eficacia y seguridad de nusinersen en otros fenotipos, como los sujetos presintomáticos con 2 a 3 copias³³ y los pacientes adultos^{34,35}. También cada vez más estudios señalan que la funcionalidad basal es el principal factor determinante de la respuesta a los nuevos tratamientos, más que la edad o el número de copias de *SMN2*^{31–35}. Esto tiene 2 implicaciones importantes en la indicación del tratamiento. Por un lado, que los tratamientos modificadores del curso deben iniciarse precozmente, incluso antes del inicio de los síntomas. Por otro lado, que, en el caso de sujetos sintomáticos, la funcionalidad basal (y no el número de copias de *SMN2*, la edad o el tipo de AME) es el factor fundamental al valorar el beneficio potencial de un tratamiento. En consecuencia, en la edad pediátrica, los tratamientos modificadores del curso de la enfermedad deben iniciarse lo más precozmente posible en pacientes sintomáticos, especialmente en los primeros años de vida,

salvo en aquellos pacientes que presentan síntomas en las 2 primeras semanas de vida (tipos 0 y IA), en los que no hay consenso sobre cómo proceder por su limitado pronóstico vital pese al tratamiento precoz^{36,37}. Es más, urge la instauración de un cribado neonatal de la AME e iniciar el tratamiento en fases presintomáticas en pacientes con 1-3 copias de *SMN2*, para mejorar el coste-efectividad de estos tratamientos de alto impacto³⁸. En cuanto al uso de tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes presintomáticos con 4 copias del gen *SMN2*, se necesitan más datos para poder recomendar cuándo deben iniciarse estos^{39,40}.

En opinión del comité de expertos, la continuidad del tratamiento debe depender de alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos para cada paciente, siempre considerando la historia natural de la enfermedad esperable en cada sujeto. Además, en la exclusión y/o retirada del tratamiento se debe excluir la presencia de factores agudos concomitantes que estén contribuyendo a un deterioro transitorio y potencialmente reversible del paciente. En caso de que se concluya la ausencia de respuesta a uno de los tratamientos, en el periodo establecido para cada perfil de paciente, se debe considerar la retirada de ese tratamiento y el inicio de otro de los aprobados, siempre que el paciente continúe cumpliendo criterios para ello.

Considerando la heterogeneidad de la enfermedad y los continuos avances en la investigación, resulta comprensible que la decisión de en qué pacientes no se deberían iniciar los nuevos tratamientos o en qué pacientes se deberían interrumpir por futilidad es compleja y debe ser tomada en el seno de equipos multidisciplinares, de forma lo más individualizada posible y con la mejor evidencia disponible en cada momento. Esto último puede chocar con interpretaciones excesivamente rígidas de un protocolo que no debería constituir más que una guía que ayude en la toma de decisiones al clínico. Por otro lado, es importante consensuar las decisiones terapéuticas con los pacientes y/o padres/tutores. En algunos casos pueden existir discrepancias sobre el tratamiento entre el equipo médico y los pacientes o sus padres/tutores, por lo que es fundamental que exista una comunicación fluida entre todos los interesados, así como aportar la mejor información disponible en cada momento. Las asociaciones de pacientes, los comités de expertos nacionales o autonómicos y los comités de bioética pueden ayudar a resolver los casos más controvertidos, siempre considerando la visión del clínico responsable del paciente.

Finalmente, hubo acuerdo entre los expertos en que se deben establecer medidas de control del gasto farmacéutico entre los fármacos de alto impacto. No obstante, no hubo consenso sobre qué medida sería más eficaz, aunque el pago por resultado y el techo de gasto fueron las más votadas. Hay que tener en consideración que actualmente se dispone de 3 fármacos aprobados por la EMA, cada uno con una posología distinta, por lo que es posible que la mejor medida de control de gasto varíe según el fármaco. Además, existía consenso entre los expertos en que la labor de los facultativos es garantizar un uso racional de los tratamientos, siendo el balance beneficio-riesgo lo que debe guiar la indicación de los mismos. Así, respecto al control del gasto, deben ser las autoridades sanitarias competentes las que,

tras fijar el precio de comercialización, determinen si son necesarias medidas adicionales de control.

Todavía existen muchas cuestiones en las que no se alcanzó consenso suficiente. Futuros trabajos deberán abordar estas áreas de incertidumbre cuando aumente la evidencia disponible. Entre ellos, será necesario elaborar recomendaciones sobre qué tratamientos utilizar en qué pacientes o cómo realizar la transición o combinación de tratamientos.

En conclusión, estas recomendaciones pretenden constituir un marco de referencia para ayudar a clínicos y autoridades regulatorias en el uso adecuado de tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes con AME.

Conflicto de intereses

I. Pitarch Castellano ha recibido honorarios por participar en asesoramiento y actividades educativas, por parte de Biogen, Roche y Novartis.

M. Cabrera-Serrano ha recibido honorarios de Biogen por trabajos de traducción científica.

R. Calvo Medina ha recibido honorarios por participación en cursos y actividades educativas por parte de Biogen, Roche y Novartis.

S. Espinosa García ha recibido honorarios por participación en cursos y actividades educativas por parte de Biogen, Roche y Novartis.

J.A. Fernández-Ramos ha recibido honorarios por participar en actividades formativas por parte de Biogen y Novartis.

O. García Campos honorarios por participar en asesoramiento y actividades educativas, por parte de Biogen, Roche, Genzyme y PTC.

D. Gómez-Andrés ha recibido honorarios por actividades de asesoramiento y educativas, por parte de Biogen.

M.A. Grimalt Calatayud ha recibido honorarios por la participación en cursos y actividades educativas por parte de Biogen.

A.J. Gutiérrez Martínez ha recibido honorarios por participar en cursos y actividades educativas, por parte de Biogen.

E. Ibáñez Albert ha recibido honorarios por participar en asesoramiento y cursos, por parte de Biogen.

S. Kapetanovic García ha recibido honorarios por actividades de asesoramiento y educativas, por parte de Biogen.

M. Madruga-Garrido ha recibido honorarios por participar en proyectos de investigación (incluyendo ensayo clínico), comités, cursos y actividades educativas, por parte de Biogen, Roche y Novartis.

M. Martínez-Moreno ha recibido honorarios por participar en comités, cursos y actividades educativas, por parte de Biogen, Roche y Novartis.

J. Medina Cantillo ha recibido honorarios por participar en proyectos de investigación (incluyendo ensayo clínico), cursos y actividades educativas, por parte de Biogen, Roche y Novartis.

A. Moreno Escribano ha recibido honorarios por participar en actividades formativas, por parte de Biogen.

F. Munell ha recibido honorarios por participar en asesoramiento y actividades educativas por parte de Biogen, Roche y Novartis.

A. Nascimento Osorio ha recibido honorarios por participar en proyectos de investigación (incluyendo ensayo clínico), comités, cursos y actividades educativas, por parte de Biogen, Roche y Novartis.

S.I. Pascual-Pascual ha recibido honorarios por participar en ensayos clínicos, comités, cursos y actividades educativas, por parte de Biogen, Roche y Novartis.

M. Povedano ha recibido honorarios por participar en comités asesores, cursos y actividades educativas, por parte de Biogen y Roche.

J.F. Vázquez-Costa ha recibido honorarios por participar en comités asesores, cursos y actividades educativas, por parte de Biogen y Roche.

El resto de los autores declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:103–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>.
- Sansone VA, Walter MC, Attarian S, Delstanche S, Mercuri E, Lochmuller H, et al. Measuring outcomes in adults with spinal muscular atrophy - Challenges and future directions - Meeting report. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7:523–34, <http://dx.doi.org/10.3233/JND-200534>.
- Vu-Han TL, Weiß C, Pumberger M. Novel therapies for spinal muscular atrophy are likely changing the patient phenotype. *Spine J.* 2020;20:1893–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.spinee.2020.08.013>.
- Tizzano EF, Zafeiriou D. Prenatal aspects in spinal muscular atrophy: From early detection to early presymptomatic intervention. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22:944–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.08.009>.
- Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: Current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1153–61, <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S172291>.
- Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: Clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:153, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-021-01783-8>.
- Protocolo farmacoclínico de tratamiento pacientes con atrofia muscular espinal 5q con el medicamento Spinraza®. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018. Disponible en: <http://genm.sen.es/attachments/article/164/protocolo.tratamiento.nusinersen.ame.pdf>.
- Reguant-Álvarez M, Torrado-Fonseca M. El método Delphi. *REIRE.* 2016;9:87–102, <http://dx.doi.org/10.1344/reire2016.9.1916>.
- Gómez-Andrés D, Martínez-Moreno M, Vázquez-Costa JF. Tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal 5q: hacia un nuevo protocolo. *Neurología,* 2020, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.003>.
- Calucho M, Bernal S, Alias L, March F, Venceslá A, Rodríguez-Álvarez FJ, et al. Correlation between SMA type and SMN2 copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord.* 2018;28:208–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>.
- Swoboda KJ, Kissel JT, Crawford TO, Bromberg MB, Acsadi G, D'Anjou G, et al. Perspectives on clinical trials in

- spinal muscular atrophy. *J Child Neurol.* 2007;22:957–66, <http://dx.doi.org/10.1177/0883073807305665>.
12. Veiga-Canuto D, Cifrián-Pérez M, Pitarch-Castellano I, Vázquez-Costa JF, Aparici F. Ultrasound-guided lumbar puncture for nusinersen administration in spinal muscular atrophy patients. *Eur J Neurol.* 2021;28:676–80, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14586>.
 13. Finkel R, Bertini E, Muntoni F, Mercuri E. 209th ENMC International Workshop: Outcome measures and clinical trial readiness in spinal muscular atrophy 7-9 November 2014, Heemskerk, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2015;25:593–602, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2015.04.009>.
 14. Vázquez-Costa JF, Hervás D. Minimal detectable change and minimal clinically important difference in spinal muscular atrophy patients. *Eur J Neurol.* 2021;28:e40–1, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.14780>.
 15. Walter MC, Chiriboga C, Duong T, Goemans N, Mayhew A, Ouillette L, et al. Improving care and empowering adults living with SMA: A call to action in the new treatment era. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8:543–51, <http://dx.doi.org/10.3233/JND-200611>.
 16. Pechmann A, König K, Bernert G, Schachtrup K, Schara U, Schorling D, et al. SMARtCARE - A platform to collect real-life outcome data of patients with spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:1–6, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-019-0998-4>.
 17. Madruga-Garrido M, Vázquez-Costa JF, Medina-Cantillo J, Brañas M, Cattinari MG, de Lemus M, et al. Design of a non-interventional study to validate a set of patient- and caregiver-oriented measurements to assess health outcomes in spinal muscular atrophy (SMA-TOOL Study). *Neurol Ther.* 2021;10:361–73, <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-020-00229-w>.
 18. Osmanovic A, Ranxha G, Kumpe M, Müschen L, Binz C, Wiehler F, et al. Treatment expectations and patient-reported outcomes of nusinersen therapy in adult spinal muscular atrophy. *J Neurol.* 2020;267:2398–407, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09847-8>.
 19. Steffensen B, Hyde S, Lyager S, Mattsson E. Validity of the EK scale: A functional assessment of non-ambulatory individuals with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy. *Physiother Res Int.* 2001;6:119–34, <http://dx.doi.org/10.1002/pri.221>.
 20. Fagoaga J, Girabent-Farrés M, Bagur-Calafat C, Febrer A, Steffensen BF. Functional assessment for people unable to walk due to spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy. Translation and validation of the Egen Klassifikation 2 scale for the Spanish population. *Rev Neurol.* 2015;60:439–46, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6010.2015007>.
 21. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: A revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sci.* 1999;169:13–21, [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00210-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00210-5).
 22. Campos TS, Rodríguez-Santos F, Esteban J, Vázquez PC, Mora Pardina JS, Carmona AC. Spanish adaptation of the revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R). *Amyotroph Lateral Scler.* 2010;11:475–7, <http://dx.doi.org/10.3109/17482968.2010.489115>.
 23. Venkateshiah SB, Ioachimescu OC, McCarthy K, Stoller JK. The utility of spirometry in diagnosing pulmonary restriction. *Lung.* 2008;186:19–25, <http://dx.doi.org/10.1007/s00408-007-9052-8>.
 24. 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.* 2018;28:197–207, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.004>.
 25. Ioachimescu OC, Stoller JK. An alternative spirometric measurement: Area under the expiratory flow-volume curve. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17:582–8, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201908-613OC>.
 26. Heckathorn DE, Speyer R, Taylor J, Cordier R. Systematic review: Non-instrumental swallowing and feeding assessments in pediatrics. *Dysphagia.* 2016;31:1–23, <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-015-9667-5>.
 27. Speyer R, Cordier R, Parsons L, Denman D, Kim JH. Psychometric Characteristics of Non-instrumental Swallowing and Feeding Assessments in Pediatrics: A Systematic Review Using COSMIN. *Dysphagia.* 2018;33, <http://dx.doi.org/10.1007/s00455-017-9835-x>.
 28. Audag N, Goubau C, Toussaint M, Reychler G. Screening and evaluation tools of dysphagia in children with neuromuscular diseases: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2017;59:591–6, <http://dx.doi.org/10.1111/dmcn.13354>.
 29. Steffensen B, Hyde S, Lyager S, Mattsson E. Validity of the EK scale: A functional assessment of non-ambulatory individuals with Duchenne muscular dystrophy or spinal muscular atrophy. *Physiother Res Int.* 2001;6:119–34, <http://dx.doi.org/10.1002/pri.221>.
 30. Fagoaga J, Girabent-Farrés M, Bagur-Calafat C, Febrer A, Steffensen BF. Functional assessment for people unable to walk due to spinal muscular atrophy and Duchenne muscular dystrophy. Translation and validation of the Egen Klassifikation 2 scale for the Spanish population. *Rev Neurol.* 2015;60:439–46, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6010.2015007>.
 31. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1723–32, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1702752>.
 32. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersen versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378:625–35, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1710504>.
 33. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29:842–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>.
 34. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: A non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19:317–25, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30037-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30037-5).
 35. Maggi L, Bello L, Bonanno S, Govoni A, Caponnetto C, Passamano L, et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:1166–74, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323822>.
 36. Tiberi E, Costa S, Pane M, Priolo F, de Sanctis R, Romeo D, et al. Nusinersen in type 0 spinal muscular atrophy: Should we treat? *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7:2481–3, <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.51126>.
 37. Matesanz SE, Curry C, Gross B, Rubin AI, Linn R, Yum SW, et al. Clinical course in a patient with spinal muscular atrophy type 0 treated with nusinersen and onasemnogene abeparvovec. *J Child Neurol.* 2020;35:717–23, <http://dx.doi.org/10.1177/0883073820928784>.
 38. Dangouloff T, Servais L. Clinical evidence supporting early treatment of patients with spinal muscular atrophy: Current perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:1153–61, <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S172291>.

39. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis.* 2020;97–100, <http://dx.doi.org/10.3233/JND-190468>.
40. Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Infants diagnosed with spinal muscular atrophy and 4 SMN2 copies through newborn screening - Opportunity or burden? *J Neuromuscul Dis.* 2020;7:109–17, <http://dx.doi.org/10.3233/JND-200475>.
41. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. *Acta Paediatr Suppl.* 2006;450:86–95, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x>.
42. Bishop KM, Montes J, Finkel RS. Motor milestone assessment of infants with spinal muscular atrophy using the hammersmith infant neurological Exam—Part 2: Experience from a nusinersen clinical study. *Muscle Nerve.* 2018;57:142–6, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25705>.
43. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): Test development and reliability. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:155–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.11.014>.
44. Glanzman AM, McDermott MP, Montes J, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Children’s Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND). *Pediatr Phys Ther.* 2011;23:322–6, <http://dx.doi.org/10.1097/PEP.0b013e3182351f04>.
45. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: A scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paediatr Neurol.* 2003;7:155–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S1090-3798\(03\)00060-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1090-3798(03)00060-6).
46. O’Hagen JM, Glanzman AM, McDermott MP, Ryan PA, Flickinger J, Quigley J, et al. An expanded version of the Hammersmith Functional Motor Scale for SMA II and III patients. *Neuromuscul Disord.* 2007;17:693–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2007.05.009>.
47. Glanzman AM, O’Hagen JM, McDermott MP, Martens WB, Flickinger J, Riley S, et al. Validation of the Expanded Hammersmith Functional Motor Scale in spinal muscular atrophy type II and III. *J Child Neurol.* 2011;26:1499–507.
48. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve.* 2017;55:869–74, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25430>.
49. McDonald CM, Henricson EK, Han JJ, Abresch RT, Nicorici A, Elfring GL, et al. The 6-minute walk test as a new outcome measure in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2010;41:500–10, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.21544>.
50. Montes J, McDermott MP, Martens WB, Dunaway S, Glanzman AM, Riley S, et al.; Muscle Study Group and the Pediatric Neuromuscular Clinical Research Network. Six-Minute Walk Test demonstrates motor fatigue in spinal muscular atrophy. *Neurology.* 2010;74:833–8, <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d3e308>.
51. Dunaway Young S, Montes J, Kramer SS, Marra J, Salazar R, Cruz R, et al. Six-minute walk test is reliable and valid in spinal muscular atrophy. *Muscle Nerve.* 2016;54:836–42, <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25120>.
52. Iannaccone ST, Hynan LS, Morton A, Buchanan R, Limbers CA, Varni JW. The PedsQL in pediatric patients with Spinal Muscular Atrophy: Feasibility, reliability, and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Neuromuscular Module. *Neuromuscul Disord.* 2009;19:805–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.09.009>.
53. Saunders R, Struys MMRF, Pollock RF, Mestek M, Lightdale JR. Patient safety during procedural sedation using capnography monitoring: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7:e013402, <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-013402>.
54. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: Applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007;4:28–37.