

2024

**PROTOCOLO ATROFIA
MEDULAR ESPINAL
AMBULATORIO**



Versión 1

Contenido

| | |
|---|----|
| Equipo Elaborador del Protocolo | 3 |
| Metodología | 4 |
| Glosario | 4 |
| Introducción | 5 |
| Objetivos | 6 |
| Objetivo General | 6 |
| Objetivos Específicos..... | 6 |
| Clasificación | 6 |
| Diagnóstico | 9 |
| Estándares de Cuidado en AME (SC) | 9 |
| Equipo Multidisciplinario | 11 |
| Neuropediatría, Genética, Pediatría, Psicología y Enfermería | 11 |
| Neumología | 11 |
| Fisiatría Rehabilitación | 12 |
| Ortopedia | 12 |
| Nutricional y Gastrointestinal | 12 |
| Agentes Terapéuticos | 13 |
| Terapias que modifican la evolución de la AME | 13 |
| Unidad de Neuromusculares | 15 |
| Necesidad de realizar pruebas de detección de AME en recién nacidos | 15 |
| Figuras | 17 |
| Bibliografía | 22 |
| Anexo | 25 |
| Flujogramas | 42 |
| Modificaciones | 44 |
| Firmas | 44 |

Equipo Elaborador del Protocolo

Dra. Susana Vivas (Médico Neuropediatra)
Dra. Rosario Gueçaimburu (Médico Genetista)
Dra. Fernanda Rodriguez (Médico Pediatra)
LE. Paola Gonzalez (Licenciada en Enfermería)
LE. Sonia Montaña (Licenciada en Enfermería)

Todos los participantes de la presente Guía declaramos no tener conflicto de intereses en relación al presente trabajo.

Actualización

Este protocolo fue confeccionado en el año 2024.
Se realizarán actualizaciones cada 2 años.

Metodología

Para la confección del presente protocolo se realizó una búsqueda de publicaciones Nacionales e Internacionales sobre el tema y la experiencia de varias décadas en el Servicio con el tratamiento de estas patologías.

Glosario

AME: Atrofia Muscular Espinal
BPS: Banco de Previsión Social
CRENADECER: Centro de Referencia Nacional en Defectos Congénitos y Enfermedades Raras.
EE. UU: Estados Unidos de América
ENM: Enfermedades Neuromusculares
EMA: European Medicine Agency
E.R: Enfermedad Rara
FDA: Administración de alimentos y medicamentos
FNR: Fondo Nacional de Recursos
PROM: Patient Reported Experience Measure
RN: Recién Nacido
TRS: Trastorno respiratorio del sueño

Introducción

Entre las enfermedades raras (ER), se encuentran las enfermedades neuromusculares (ENM). Las mismas se clasifican según su etiología y su lugar de afectación. (Figuras 1 y 2). (1-2) Dentro de las ENM genéticas, la Atrofia Muscular Espinal (AME) es la que ocupa el segundo lugar en frecuencia. Esta enfermedad afecta la neurona motora del asta anterior de la medula espinal originando su muerte y ocasionando que el músculo pierda su inervación y por lo tanto su función.

La mayor parte de las veces la AME es una enfermedad genéticamente determinada y hereditaria siendo de herencia autosómica recesiva (Figura 3), es decir que ambos padres deben tener la alteración genética y ser portadores sanos. La mayor parte de los pacientes heredan esta alteración que es una delección, de sus padres, estando descritas solo un 2% de delecciones de novo y un 3-4% de mutaciones.

La AME es la causa principal de mortalidad infantil de origen genético. Se estima que afecta a 1 de cada 6000 a 10.000 nacidos vivos. La frecuencia de portadores es de 1 cada 40 o 50 individuos de la población general.

La alteración genética es un defecto en el gen SMN1, localizado en el cromosoma 5q13 que codifica la proteína de supervivencia de la moto neurona 1. El gen SMN se expresa en todos los tejidos, localizándose tanto en el citoplasma como en el núcleo celular. Su función es participar en el ensamblaje de las ribonucleoproteínas pequeñas nucleares (snRNPs). Su alteración produce dificultades en el empalme de ARNm y altera el transporte axonal. (Figura 4)

El gen SMN1 está siempre alterado en los pacientes y es considerado el determinante de la enfermedad. El locus AME está duplicado y existe un gen homólogo conocido como gen de supervivencia de moto neuronas 2 (SMN2), que está siempre presente en número de 1 a 5 copias en los afectados pero que produce una proteína más inestable siendo responsable de la supervivencia de estos pacientes. Cuantas más copias de SMN2 haya, en general será más benigno el fenotipo, por lo que se considera al gen SMN2 como un modificador fenotípico (3), aunque la correlación clínica no es absoluta. (6)

El 95% de los pacientes carecen de SMN1 (delección exón 7) y el resto puede tener mutaciones puntuales.

En Uruguay se estiman unos 5 a 6 casos nuevos por año (2 copias afectadas del gen SMN1) y 80.000 portadores (1 copia gen SMN1 alterada y 1 copia sana) (3,5 mill. Hab).

Se evidencia en la clínica por debilidad y atrofia muscular ocasionando una importante morbimortalidad en la edad infantil con consecuencias perjudiciales para el paciente, la familia y el sistema de salud.

Objetivos

Objetivo General

- Brindar un enfoque integral biopsicosocial, facilitando el acceso a la atención médica especializada disminuyendo las inequidades en el manejo eficaz de pacientes portadores de AME.

Objetivos Específicos

- Unificar los criterios de abordaje de esta patología en base a la última evidencia científica disponible.
- Optimizar el uso de los recursos, con un protocolo organizado, adecuado a cada caso particular.

Clasificación

La AME se caracteriza por un rango de manifestaciones clínicas que incluyen debilidad muscular y denervación, presentándose desde la infancia hasta la edad adulta. Los casos varían desde formas graves congénitas hasta manifestaciones mínimas en adultos.

Clasificación según el Consorcio Internacional de Atrofia Muscular Espinal

El espectro clínico ha permitido clasificar la AME en cinco tipos, basados en la edad de inicio y los logros motores máximos (Figura 4, adaptada de Eduardo F. Tizzano):

Tipo 0 o forma prenatal: el inicio de los síntomas se da en el período prenatal, identificándose un hipo motilidad fetal. Los pacientes presentan debilidad severa e hipotonía al nacimiento, con insuficiencia respiratoria que requiere de soporte ventilatorio. Presentan afectación de los nervios craneales (incapacidad para succionar/tragar, debilidad de los músculos faciales), defectos cardíacos congénitos (25), disautonomía con bradicardia y artrogriposis.

AME de tipo 1: Se la conoce como Enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Es la forma más frecuente (alrededor de 50%) y grave de AME con esperanza de vida severamente comprometida.

Se clasifican en:

- **Tipo 1 A:** Inicio de síntomas en las 2 primeras semanas de vida, con hipotonía severa con aparición de fasciculaciones linguales. Son característicos el llanto débil, las dificultades para toser, los trastornos de la deglución y un mal manejo de las secreciones orales que reflejan el compromiso bulbar. El tórax es frecuentemente campaniforme, como consecuencia de la debilidad de los músculos intercostales y la indemnidad del diafragma. La mayoría de los casos no sobreviven más allá del año de vida debido a las complicaciones, sobre todo respiratorias.
- **Tipo 1 B:** Inicio de síntomas entre 2 semanas y 3 meses de vida. Se presentan como lactante hipotónico, sin progreso en su neurodesarrollo y sin lograr el sostén cefálico. Es también una forma de presentación grave que puede asociar compromiso cardíaco, como el tipo 1A. La mayoría de los casos de mortalidad dentro de los dos primeros años de vida son atribuibles a la disfunción de los músculos respiratorios.
- **Tipo 1 C:** Inicia entre los 3 y 6 meses. Logran sostén cefálico parcial. Es más estable que la forma 1 B, pero tiene la misma severidad en las complicaciones respiratorias y osteoarticulares.

AME Tipo 2 (enfermedad de Dubowitz): Forma intermedia. Con una frecuencia de 30% en su presentación. Se manifiesta inicialmente por retraso en alcanzar los hitos del desarrollo motor.

En general los pacientes son asintomáticos hasta los 6 – 8 meses iniciando los síntomas antes de los 18 meses. Adquieren sedestación. El motivo de consulta puede ser la ausencia de la marcha. El pronóstico depende de la afectación de la función respiratoria. La mayoría de los pacientes con AME tipo 2 pueden sobrevivir hasta la edad adulta. Sin embargo, después de entrar en la adolescencia, estos pacientes suelen requerir un tratamiento de apoyo agresivo, especialmente en lo que respecta a las complicaciones respiratorias y al desarrollo de escoliosis. Se acompañan también de alteraciones gastrointestinales.

Se clasifican en:

- **Tipo 2 A:** Tiene capacidad de sentarse pero suelen perderla. Nunca llegan a ponerse de pie.
- **Tipo 2B:** Aunque estos pacientes pueden mantener una posición sentada sin ayuda y algunos incluso pueden estar de pie con órtesis adecuadas, ninguno puede caminar de forma independiente sin intervenciones.

AME Tipo III o Kugelberg-Welander: es la forma clínica más benigna. La debilidad muscular aparece luego de que el paciente deambula. Logran marcha independiente pero presentan Signo de Gowers. Otros signos característicos son la debilidad proximal, la marcha bamboleante y el Genu valgo.

Constituyen un 20 % de las AME aproximadamente.

Según la edad de inicio y la evolución se clasifican en:

- **Tipo III A:** Aparece entre los 18 y 36 meses. Pueden tener temblor en sus manos. Logran la marcha independiente pero pueden perderla. Diagnóstico diferencial con distrofia muscular.
- **Tipo III B:** Inicio en mayores de 3 años. Evolución más lenta. También tienen marcha independiente.

AME Tipo IV: Las dificultades motoras aparecen en mayores de 20 años. Suelen mantener la deambulación autónoma por muchos años e inclusive pueden manifestar la enfermedad en la segunda o tercera década de la vida. Constituyen un 1 a 5% de las AME

Se han descrito variantes atípicas de AME con características clínicas y alteraciones genéticas diferentes, como compromiso distal, artrogriposis, parálisis diafragmática o degeneración ponto cerebelosa progresiva que no se incluyen en esta descripción.

Son AME no 5q.

AME con distrés respiratorio (SMARD) (paresia diafragmática): gen IG m-binding protein 2.

AME ligada al cromosoma X (solo en varones y con artrogriposis): gen UBA1.

AME con atrofia olivo ponto cerebelar: (ningún gen identificado todavía).

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de AME, se debe tener en cuenta la sospecha clínica basada en la sintomatología y los hallazgos físicos que configuren el diagnóstico de síndrome de neurona motora periférica con fasciculaciones y con localización de la debilidad muscular a nivel de la neurona motora en el asta anterior de la medula.

Con la sospecha clínica de AME se deben realizar los test genético-moleculares en forma inmediata para no demorar el inicio de terapias. Los estudios deben mostrar la delección en homocigosis del exón 7 de SMN1, mutación más común en AME. Cuando es negativa pero la clínica corresponde a AME, debe realizarse la secuenciación del gen. (8)

Se debe establecer el número de copias en el SNM2 como forma de determinar el fenotipo, siendo relevante para el ingreso a programas terapéuticos.

La determinación del número de copias del SMN2 puede colaborar en establecer la probable evolutividad de la patología. (9)

Estándares de Cuidado en AME (SC)

La AME inicia precozmente en la vida y el tratamiento para ser curativo debería de plantearse desde la gestación. Por este motivo resulta muy difícil hablar de un tratamiento curativo. Sin embargo, es posible mejorar la calidad de vida del paciente mientras se encuentran soluciones más específicas que puedan detener la evolución del compromiso muscular. A su vez, dependiendo del tipo de AME, cabe considerar el manejo de aspectos fundamentales para el cuidado de estos pacientes.

Con el objetivo de establecer directrices prácticas para la atención clínica de los pacientes con AME, en 2005 se formó un comité internacional de estándares de atención para la AME. La primera declaración de consenso se publicó en 2007 para brindar a los pacientes la mejor atención posible para mejorar su calidad y esperanza de vida. (10-11)

El comité desarrolló un consenso sobre cinco áreas de atención: 1) diagnóstico y nuevas intervenciones, 2) atención pulmonar, 3) tratamientos gastrointestinales y nutricionales, 4) ortopedia y rehabilitación, y 5) cuidados paliativos. La declaración de consenso que aborda estas áreas se desarrolló en base a 3 grupos de pacientes: A)

no sentados, B) sentados y C) caminantes. Los médicos, los representantes de los pacientes y las compañías farmacéuticas adoptaron ampliamente la declaración.

En un Taller Internacional del Centro Neuromuscular Europeo celebrado en los Países Bajos en 2016, 26 expertos y representantes de pacientes coincidieron en que, aunque muchos aspectos de la atención de la AME habían mejorado drásticamente, era necesaria una actualización de la declaración de consenso de 2007 debido a una mejor comprensión de la historia natural de la AME, avances en la atención médica y un mayor número de ensayos clínicos con fines terapéuticos.

El estándar de atención actualizado en AME se publicó en 2018. Fue desarrollado por un comité multidisciplinario de expertos internacionales dirigido por los profesores Richard Finkel y Eugenio Mercuri. (12-13)

El comité trabajó con expertos en el campo a través de conferencias telefónicas, comunicaciones por correo electrónico, reuniones en persona y una encuesta Delphi, una serie de cuestionarios que permiten a los expertos aportar ideas sobre posibles desarrollos futuros en torno a un tema específico.

El estándar de cuidados de 2018 consta de dos partes que abordan 9 áreas clave de atención, desde diagnóstico, rehabilitación, atención ortopédica y nutricional hasta atención pulmonar, así como medicamentos, suplementos e inmunizaciones. También incluye nuevos temas como atención de emergencia, participación de otros órganos y ética.

Desde el inicio se establece la necesidad del abordaje multidisciplinario con experiencia en el tratamiento de la patología y con soporte institucional adecuado. Los individuos con AME y los miembros de sus familias trabajan juntos con estos equipos interdisciplinarios para crear objetivos y planes personalizados de cuidados que satisfagan sus necesidades de forma óptima.

Los expertos recomiendan que los pacientes con AME en tratamiento con las terapias modificadoras de la evolución de la enfermedad deben continuar y tener adherencia a los SC, de preferencia en una instalación central con un equipo de atención multidisciplinaria

A continuación, se presenta un breve resumen del abordaje que se plantea y que es indispensable para la administración de medicación. (14)

Equipo Multidisciplinario

El equipo multidisciplinario es quien recibe al paciente con sospecha o confirmación de AME (Figura 5), que dirige la asistencia, que unifica los criterios y establece prioridades asistenciales.

En la cobertura de estos pacientes en CRENADECER se establece:

- Prioridad asistencial para rápido inicio de controles y estándares de cuidados.
- Individualizar los objetivos terapéuticos según la situación funcional de cada paciente, establecidos en equipo multidisciplinario con integración de la familia.

Neuropediatría, Genética, Pediatría, Psicología y Enfermería

Se realiza un interrogatorio dirigido así como el examen del paciente con diagnóstico presuntivo y en acuerdo con Genética se solicita el estudio molecular que confirme la sospecha clínica si no se ha realizado previamente.

En la valoración Pediátrica, se identifican y cuidan los aspectos sanos de los pacientes con AME. Se deben mantener los controles pediátricos apropiados de alimentación, desarrollo, vacunación, escolaridad, etc.

Ante la positividad de realizar el estudio, se informa a la familia sobre el diagnóstico y las características de la enfermedad.

Se debe introducir la importancia del manejo multidisciplinario para el cuidado de las comorbilidades necesarias para el inicio terapéutico.

Resulta crucial definir el tipo de AME según la edad de inicio de los síntomas y el logro motor máximo alcanzado para orientar sus cuidados.

Según oportunidad, la especialidad de genética informará el tipo de herencia y riesgo de recurrencias en futuros embarazos.

Neumología

El manejo del aparato respiratorio es de suma importancia en AME porque es la causa más común de muerte en AME tipo 1 Y 2. La debilidad de los músculos respiratorios dificulta la tos y la expulsión de secreciones y son la causa de apneas durante el sueño. Es por ello que estos pacientes son más susceptibles a las infecciones respiratorias.

El adecuado control del aparato respiratorio es esencial para la supervivencia y la calidad de vida.

Debe considerarse la sintomatología respiratoria recurrente o persistente y la capacidad de manejar efectivamente las secreciones respiratorias, relacionarla con la alimentación y con los trastornos respiratorios del sueño (TRS).

Se pedirán los exámenes complementarios necesarios y se establecerá un programa de prevención de problemas de acuerdo a las necesidades de cada paciente. Se debe incluir el manejo de infecciones respiratorias agudas o en el requerimiento de hospitalización según cada situación.

Hay que abordar los cuatro problemas respiratorios claves: mal manejo de secreciones, infecciones recurrentes, TRS y desarrollo pulmonar y torácico.

Promover una tos efectiva para la correcta eliminación de las secreciones

Valoración de oportunidad de Ventilación no invasiva y eventual oxigenoterapia.

Fisiatría Rehabilitación

La especialidad de fisiatría y rehabilitación se encarga de evaluar y medir los rangos de movilidad articular y la fuerza muscular. Proporciona indicaciones para la rehabilitación motora y el uso de equipo ortésico adecuado según el tipo de AME. Durante la consulta, se realiza un examen postural y una evaluación observacional del patrón de marcha utilizando deambuladores. También se aplican escalas funcionales y pruebas cronometradas adaptadas a cada tipo de AME. Además, las escalas de desempeño en actividades de la vida diaria, como la alimentación, higiene, vestimenta y transferencias, son esenciales para la adecuada prescripción de medicamentos.

Ortopedia

Desde el ingreso del paciente, se realiza una evaluación clínica que incluye la verificación de la alineación de la columna y la postura en los controles habituales, con el objetivo de detectar la presencia de escoliosis y/o cifosis torácica.

En caso de sospecha, se efectuarán exámenes adicionales para monitorear la evolución y determinar la necesidad de un corsé paliativo o un tratamiento definitivo mediante cirugía de columna.

En situaciones de inestabilidad de la cadera, ya sea luxación o subluxación, ya sea unilateral o bilateral, se prefiere un enfoque conservador. Este enfoque incluye el uso precoz de férulas de reposo, ejercicios de movilidad y elongación, y bipedestación asistida. El abordaje quirúrgico se reserva para casos seleccionados, dado que puede ser beneficioso solo en circunstancias específicas.

Nutricional y Gastrointestinal

Es crucial monitorear regularmente el crecimiento del paciente. Se debe identificar prontamente cualquier trastorno deglutorio para indicar alternativas de alimentación, como la sonda nasogástrica o la gastrostomía, que ayudan a prevenir la microaspiración

e infecciones respiratorias. Es recomendable derivar al paciente a fonaudiología para evaluar y tratar los trastornos de la deglución.

Es importante suplementar micronutrientes de manera continua o intermitente, especialmente en períodos de ayuno por cirugía u otras razones. Se debe evitar ayunos prolongados, considerando la edad del niño y su compromiso muscular; para menores de 1 año, evitar ayunos de más de 4 horas y para mayores de 1 año, evitar ayunos de más de 6 horas. Además, es esencial tratar la constipación de manera precoz.

Un enfoque proactivo y el tratamiento por parte de un equipo multidisciplinario son fundamentales para mitigar la severidad de los síntomas, especialmente en los casos más graves de AME.

Agentes Terapéuticos

La proteína SMN 1 se encuentra en prácticamente todas las células del cuerpo, pero las neuronas motoras parecen ser altamente dependientes del SMN y mueren sin ella. Cada vez hay más evidencias que sugieren que la AME es un trastorno multisistémico y que la pérdida de la proteína SMN puede afectar a muchos tejidos y células, lo que puede impedir el funcionamiento del cuerpo.

El conocimiento de las bases moleculares de la AME ha dado lugar a la investigación de terapias avanzadas muy específicas, ya sea en la modificación o reemplazo del gen SMN1 o en la modulación del ARN.

Terapias que modifican la evolución de la AME

Nusinersen: es un oligonucleótido anti sentido que permite la inclusión del exón 7 del *SMN2*, generando así más cantidad de proteína funcional SMN. La administración se realiza por vía intratecal mediante punción lumbar (con 4 dosis de carga en 2 meses y dosis posteriores cada 4 meses), siendo muy bien tolerado, con escasos efectos adversos. Su uso está aprobado y cubierto por el FNR en el Uruguay según protocolo anexo desde Agosto de 2022. El curso de la enfermedad ha cambiado desde su aprobación, encontrando en la actualidad pacientes con AME tipo I que no solo sobreviven más allá de los 2 años esperables, sino que además llegan a mejorar su función motora, pudiendo algunos de ellos mantenerse sentados, e incluso mantenerse de pie con apoyo. Ha demostrado también mejorar la ventilación y la calidad de vida. El aumento de supervivencia de estos pacientes también ha provocado que aparezcan nuevas

complicaciones que antes no se llegaban a ver, ya que los pacientes fallecían antes, como escoliosis precoces, siendo uno de los desafíos más importantes que afrontar en este momento. Los pacientes con AME tipo II y III experimentan también mejoras en la fuerza, ventilación y en la calidad de vida. El diagnóstico precoz es fundamental. Las mejoras más espectaculares se consiguen en pacientes en los que se inicia el tratamiento antes de la aparición de síntomas.

En el estudio Nurture, con 25 pacientes pre sintomáticos tratados cada 4 meses con Nusinersen, 23 de los 25 pacientes lograron caminar de forma independiente.

Risdiplam: es una pequeña molécula que modula el splicing del pre-RNAm de *SMN2*, aumentando los niveles de esta proteína y la capacidad de la misma que es más funcional. Tiene el beneficio adicional de que por ser de uso oral llega a todas las células del cuerpo. La posología es diaria. Mejora la supervivencia, la función motora y la respiratoria. Su uso, se ha aprobado por FDA en 2020 y EMA 2021 en pacientes pre sintomáticos y en pacientes con AME I, II y III. Es una buena alternativa terapéutica en pacientes en los que la vía intratecal no es posible o es dificultosa (vinculada a la escoliosis y a su tratamiento por ejemplo). No se han descrito efectos adversos relevantes. Su uso está aprobado y cubierto por el FNR en el Uruguay según protocolo anexo desde Agosto de 2022

Unidad de Neuromusculares

En el equipo de Enfermedades Neuromusculares del CRENADECER se asisten los pacientes con diagnóstico de AME desde el año 2009 donde se aplican los estándares de cuidados establecidos internacionalmente.

En agosto de 2022 se realizó un convenio entre BPS y el Fondo Nacional de Recursos (FNR) para protocolizar los criterios de inclusión, exclusión y seguimiento de paciente con indicación de Nusinersen y Disriplan.

La administración de la medicación intratecal se realiza en block quirúrgico con anestesistas entrenados y con control pediátrico posterior.

En la asistencia de estos pacientes se aplica el protocolo de seguimiento, establecido por el FNR. (se anexa normativa de cobertura)

La mejor manera de juzgar la calidad y eficacia de las intervenciones de atención de la salud es establecer si la prestación satisface las necesidades de tratamiento de los pacientes y sus familias y cuidadores. Las medidas de resultado informadas por el paciente (PROM) evalúan la calidad y la eficacia de la atención brindada desde su perspectiva.

Idealmente, las PROM (**Patient Reported Experience Measure**) deben desarrollarse con la participación y el compromiso del público y del paciente para garantizar que los mismos consideren los resultados medidos como relevantes e importantes y si la condición de un individuo está mejorando o empeorando con el tiempo, proporcionando así objetivos para las intervenciones. (18-19)

Detección de AME pre sintomática

Necesidad de realizar pruebas de detección de AME en recién nacidos

Con la introducción de terapias eficaces con nuevos fármacos, el momento y la precisión del diagnóstico de AME se ha vuelto más importante que nunca. Si el tratamiento no puede iniciarse en el momento adecuado debido a un diagnóstico tardío o un diagnóstico erróneo, la eficacia terapéutica puede verse notablemente reducida.

Los ensayos clínicos de nusinersen en pacientes pre sintomáticos mostraron que casi todos los pacientes lograron una buena función motora. Los pacientes inscritos en estos ensayos clínicos eran aquellos que, sin tratamiento, se esperaba que presentaran síntomas de AME tipo I o II. Si se tratan antes de que se desarrollen los síntomas, incluso los RN con AME tipo I (diagnosticados genéticamente pero asintomáticos) podrían sentarse sin apoyo. Además, si se tratan antes de que se desarrollen los

síntomas, incluso los lactantes con AME tipo II (diagnosticados genéticamente pero asintomáticos) podrían caminar de forma independiente.

Tras el éxito de los ensayos clínicos, se han implementado cada vez más en todo el mundo programas de detección de AME en recién nacidos. Los programas de detección neonatal de AME estaban disponibles en Taiwán, EE.UU., Alemania, Bélgica, Australia, Italia, Rusia, Canadá, Brasil y Japón. (23)

Figuras

Figura 1. Componente de la Unidad Motora Afectado (AME).

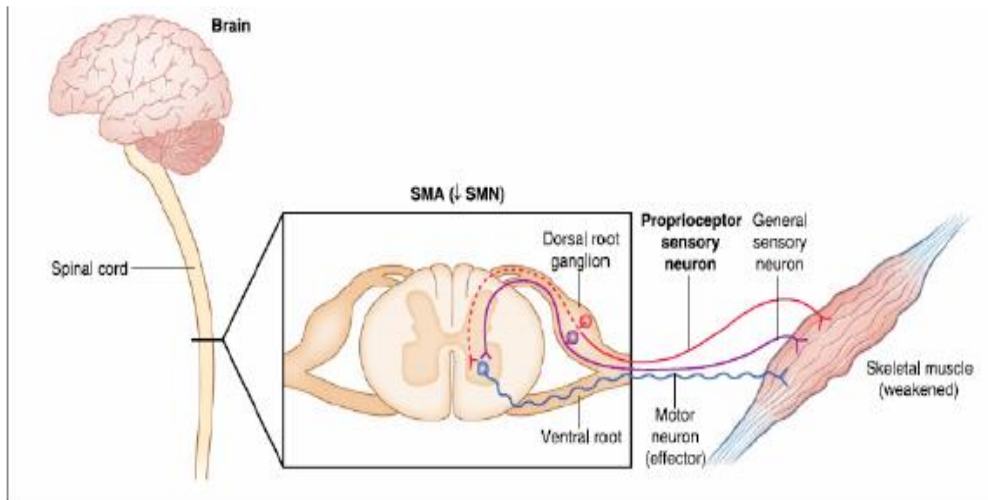


Figura 2. Componente de la Unidad Motora Afectado según etiología y afectación.

| Componente de la Unidad Motora Afectado | Etiologías | Trastornos más frecuentes |
|---|-----------------|---|
| 1. Motoneurona | a) Hereditarias | <ul style="list-style-type: none"> atrofias musculares espinales (AME) |
| | b) Adquiridas | <ul style="list-style-type: none"> virales: poliomielitis degenerativas : Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) |
| 2. Nervio periférico | a) Hereditarias | <ul style="list-style-type: none"> Charcot Marie Tooth Enfermedades neurodegenerativas: leucodistrofias, ataxia telangiectasia, etc.) |
| | b) Adquiridas | <ul style="list-style-type: none"> Inflamatorias (Guillain Barré, Polineuropatía Desmielinizante Crónica Inflamatoria o PCDI) Infecciosas Tóxicas Metabólicas (Diabetes) |
| 3. Unión Neuromuscular | a) Hereditarias | <ul style="list-style-type: none"> Síndromes miasténicos congénitos |
| | b) Adquiridas | <ul style="list-style-type: none"> Botulismo infantil Miastenia Gravis |
| 4. Músculo | a) Hereditarias | <ul style="list-style-type: none"> Distrofias musculares Miopatías congénitas Miopatías metabólicas <ul style="list-style-type: none"> Glicogenosis, Mitocondriales, Trastornos de los canales iónicos |
| | b) Adquiridas | <ul style="list-style-type: none"> Inflamatorias Tóxicas Endocrinas |

Figura 3. Esquema Herencia genética en AME.

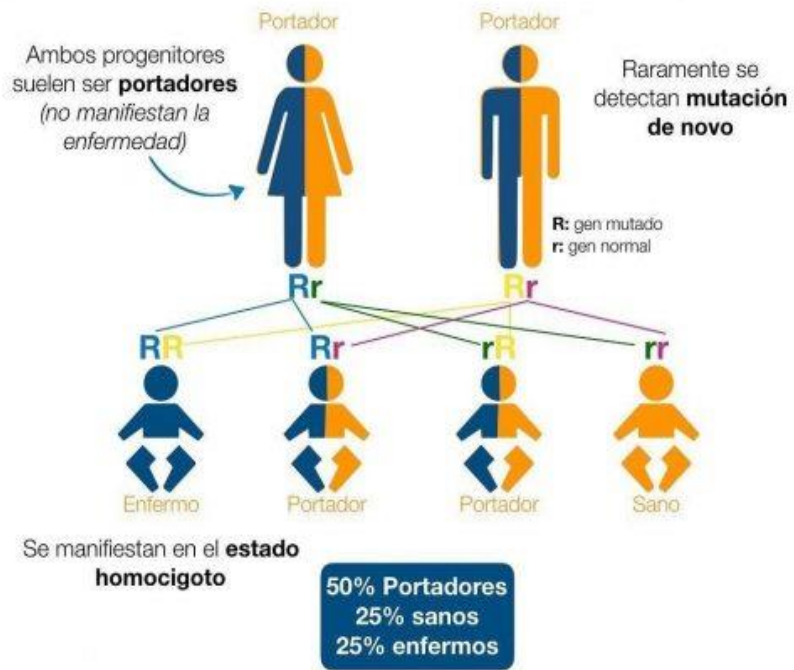


Figura 4. Delección en homocigosis del exón 7 de SMN1.

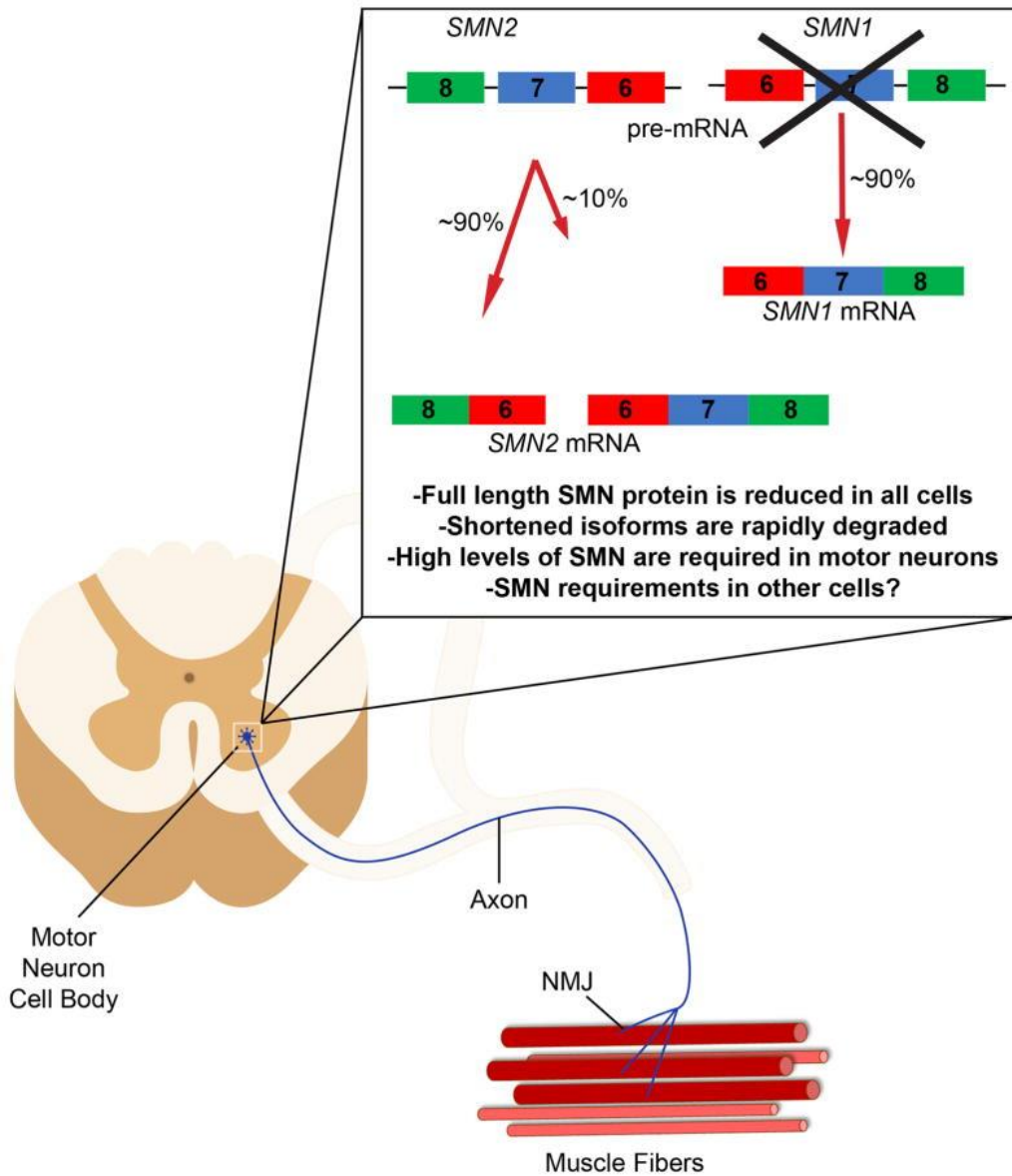


Figura 5. Clasificación de AME.

Tabla 1. Clasificación considerando un espectro continuo de la AME

| Tipo AME | Edad Inicio | Función motora lograda | Evolución, historia natural, complicaciones | Copias SMN2 representativas | Comentarios |
|---|-------------------------------------|---|--|-----------------------------|--|
| 1A (también referido como tipo 0) | Prenatal/ Congénita | Ninguna | Fallecimiento en pocas semanas, cardiopatía, contracturas, trastornos vasculares | 1 | Algunos autores consideran la tipo 0 diferente a la tipo 1A incluyendo en esta última formas de inicio en pocos días de vida aunque en estos casos, los pacientes tendrían (como los tipos 1B) dos copias de SMN2 y sin fenotipo extremo de cardiopatía, contracturas, trastornos vasculares |
| 1B | <3M | Control cefálico parcial en algunos pacientes | Problemas respiratorios y para alimentarse Declinación lineal Fallecimiento en dos o tres años sin intervención invasiva (traqueostomía, respirador) | 2 | Pueden manifestarse a los pocos días o semanas de vida (algunos autores indican que estos casos tan precoces pueden ser tipo 1A) |
| 1C | >3M | Control cefálico | Problemas respiratorios y para alimentarse Pueden mantener la poca función motora alcanzada | 3 | En general más estables que la forma tipo 1B pero, pueden tener mismas complicaciones |
| 2A | >6M | Se sientan pero no llegan a ponerse de pie | Escoliosis Llegan a la adolescencia y vida adulta, pero con complicaciones Periodos de poca estabilidad | 3 | Algunos casos pueden empezar antes de los 6 meses. En general se consideran tipo 2 débiles y algunos pueden inclusive perder la capacidad de sentarse en el futuro |
| 2B | >12M | Se sientan y llegan a alcanzar la bipedestación | Escoliosis Llegan a la adolescencia y vida adulta con menos complicaciones Periodos de estabilidad | 3 | Algunos casos pueden empezar antes del año. En general se consideran tipo 2 fuertes y pueden inclusive llegar a dar algunos pasos con ayuda |
| 3A | Entre los 18 y los 36 meses | Llegan a caminar sin ayuda | Escoliosis Pierden la deambulación a una edad temprana Periodos de estabilidad | 3 | La pérdida de deambulación se asocia a algunas complicaciones que se ven en pacientes tipo 2 |
| 3B | >3 años | Caminan sin ayuda | Pierden la deambulación más tarde Más estables que los tipo 3A | 3-4 | Algunos pacientes llegan a deambular siempre o hasta edades avanzadas |
| 4 | Segunda o tercera década de la vida | Caminan sin ayuda | Suelen deambular toda la vida sin mayores complicaciones Muy estables | 4 o más | Pueden ser hermanos/as menos graves de pacientes tipo 3 |
| 5 (Manifestaciones mínimas o asintomáticos) | No suelen detectarse | Pautas motoras normales | En general se los considera asintomáticos aunque pueden tener calambres o hallazgos electromiográficos | 4 o más | Suelen ser hallazgos moleculares positivos (SMN1 +/-) en hermanos/as de pacientes tipo 3/4 |

Clasificación considerando un espectro continuo de la AME de acuerdo con la edad de comienzo, función motora, evolución, complicaciones y número de copias de SMN2 (basado en referencias 4,5,7,24,30). La AME tipo 5 es posible considerarla cuando una persona tiene genéticamente confirmado AME por alteración de SMN1 pero no manifiesta la enfermedad o es virtualmente asintomática.

[REV. MED. CLIN. CONDES - 2018; 29(6): 512-520]

Figura 6. Enfoque terapéutico para el tratamiento del paciente con AME



Bibliografía

- 1) Alías L, Barceló MJ, Bernal S, Martínez-Hernández R, Also-Rallo E, Vázquez C, Santana A, Millán JM, Baiget M, Tizzano EF. Improving detection and genetic counseling in carriers of spinal muscular atrophy with two copies of the SMN1 gene. *Clin Genet.* 2014 May; 85(5):470-5. doi: 10.1111/cge.12222. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23799925.
- 2) E Tizzano Ferrari. Atrofia muscular espinal infantil. *Protoc diagn ter pediater.AEP* 2010;1:125-30
- 3) María del Mar García Romero, Samuel Ignacio Pascual Pascual Atrofia muscular espinal Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid García Romero MM, Pascual Pascual SI. Atrofia muscular espinal. *Protoc diagn ter pediater.* 2002;1:17
- 4) Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: a timely review. *Arch Neurol.* 2011 Aug; 68(8):979-84. doi: 10.1001/archneurol.2011.74. Epub 2011 Apr 11. PMID: 21482919; PMCID: PMC3860273.
- 5) Talbot K, Tizzano EF. The clinical landscape for SMA in a new therapeutic era. *Gene Ther.* 2017 Sep; 24(9):529-533. doi: 10.1038/gt.2017.52. Epub 2017 Jul 23. PMID: 28644430; PMCID: PMC5628264.
- 6) Eduardo F. Tizzano La atrofia muscular espinal en el nuevo escenario terapéutico *REV. Med. Cln. Condes* - 2018; 29(5) 512-520] <https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>
- 7) Eduardo F. Tizzano. La atrofia muscular espinal en el nuevo escenario terapéutico. *Revista Médica Clínica Las Condes.* Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). [REV. MED. CLIN. CONDES - 2018; 29(5) 512-520] <https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes/0716-8640/> © 2018 R.
- 8) Olaf A Bodamer Spinal muscular atrophy. UpToDate. [Www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) 2024
- 9) Prior TW, Leach ME, Finanger E. Spinal Muscular Atrophy. 2000 Feb 24 [updated 2020 Dec 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. PMID: 20301526.
- 10) Consensus Statement for Standard of Care in Spinal <muscular Atrophy. ChinH.Wang, MD <PHd, Ricard S. Fike, MD Enrico S.Bertini, MD mary Schroth, MD Anita Simonds, MD Benda Wong, MD, Annie Aloysius. MRCSLT, HPCLieslie Morrison and Participants of the Internationl Conferencie on SMA Standfard of Care. *Journal of Child <Neurology*, vol. 22 <Number 8 August 2007; 1027-1049
- 11) Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, Aloysius A, Morrison L, Main M, Crawford TO, Trela A; Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J. Child Neurol.* 2007; 22 (8): 1027-1049.
- 12) Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, et al. Diagnóstico y manejo de la atrofia muscular espinal: parte 1: recomendaciones para el diagnóstico, rehabilitación,

- cuidados ortopédicos y nutricionales . Trastorno *Neuromuscular* . 2018;28(2):103-115. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005
- 13) Finkel RS, Mercuri E, Meyer OH, et al. Diagnóstico y tratamiento de la atrofia muscular espinal: parte 2: cuidados pulmonares y agudos; medicamentos, suplementos e inmunizaciones; otros sistemas de órganos; yética . TrastornoNeuromuscular . 2018;28(3):197207. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.00
 - 14) Dra. Soledad MONGES (Servicio de Neurología - Hospital Garrahan) Dra. Fernanda DE CASTRO PÉREZ (Jefa de Clínica Servicio de Clínica Pediátrica - HG) Lic. Julieta MOZZONI (Servicio de Kinesiología - HG) Dra. Verónica AGUERRE (Jefa de Clínica Servicio de Neumonología - HG) Dra. Carolina PALUMBO (Becaria Programa Interdisciplinario de Atención, Docencia e Investigación de Pacientes con Enfermedad Neuromuscular - HG) Bioq. Pablo GRAVINA (Jefe de Clínica Área Biología Molecular - Servicio de Genética - HG) Bioq. Verónica ARÁOZ (Área de Biología Molecular - Servicio de Genética - HG) Dra. Carola SAURE (Jefa de Clínica Servicio de Nutrición - HG) Dr. Rodolfo VERNA (Coordinador de la Unidad de Cuidados Paliativos - HG) Dra. Vivian LESKE (Jefa de Clínica Servicio de Neumonología - HG) Dra. Gisela VITERBO (Servicio de Endocrinología - HG) Lic. Soledad GÓMEZ (Servicio de Kinesiología - HG) Dra. Daniela PALADINO (Servicio de Neuroortopedia - HG) Dr. Eduardo GALARETTO (Servicio de Patología Espinal - HG) Dr. Diego AMOEDO (Jefe de Clínica Servicio de Clínica Pediátrica Guía de atención Pediátrica Manejo de la Atrofia Muscular Espinal Fecha de última revisión: Mayo de 2019
 - 15) Katja Eggermann, Dieter GHlaser, Anel Abich and Brunhilde Wirth. Spinal muscular atrophy (5Psm): best practice of diangostics, newborn screening and theapy. *Medizinischegenetik*2020;32(3): 263-272
 - 16) Gómez-Andrés D, et al. Tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal 5q: hacia un nuevo protocolo. *Neurología*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.003>
 - 17) Helgi Thor Hjartarson, Kristofer Nathorst Boos, "Tomas Sejerse. Disease Modifying Therapies for de the Management of Children with Spinal muscular Atrophy (5qSMA): An Update on the Emerging Evidencie
 - 18) Keith A Meadows. Patient-reported outcome measures: an overview. *British Journal of Community Nursing* Vol 16, No 3
 - 19) Eugenio Mercuri, Sonia Messina, Jacqueline Montes, Francesco Muntoni, Valeria A. Sansone on behalf of all participants and the SMA PROM working group. Patient and parent oriented tools to assess health-related quality of lifeactivity of daily living and caregiver burden in SMA. Rome, 13 July 2019 *Neuromuscular Disorders* 30 (2020) 431–436
 - 20) Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, Swoboda KJ, Reyna SP, Sakonju A, Darras BT, Shell R, Kuntz N, Castro D, Parsons J, Connolly AM, Chiriboga CA, McDonald C, Burnette WB, Werner K, Thangarajh M, Shieh PB, Finanger E, Cudkowicz ME, McGovern MM, McNeil DE, Finkel R, Iannaccone ST, Kaye E, Kingsley A, Rensch SR, McGovern VL, Wang X, Zaworski PG, Prior TW, Burghes AHM, Bartlett A, Kissel JT; NeuroNEXT Clinical Trial Network on behalf of the NN101 SMA Biomarker Investigators. Natural history of infantile-onset spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*. 2017 Dec;82(6):883-891. doi: 10.1002/ana.25101. Epub 2017 Dec 8. PMID: 29149772; PMCID: PMC5776712.
 - 21) Nishio, H.; Niba, ETE; Saito, T.; Okamoto, K.; Takeshima, Y.; Awano, H. Atrofia muscular espinal: pasado, presente y futuro del diagnóstico y tratamiento. *En t. J. Mol. Ciencia*. 2023 , 24 , 11939. <https://doi.org/10.3390/ijms241511939>
 - 22) Protocolo farmacoclinico de tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal 5q con el medicamento Spinraza. Ministerio Sanidad Servicio Sociales e Igualdad. Madrid. Abril 2018

- 23) Butterfield RJ. Spinal Muscular Atrophy Treatments, Newborn Screening, and the Creation of a Neurogenetics Urgency. *Semin Pediatr Neurol*. 2021 Jul; 38:100899. doi: 10.1016/j.spen.2021.100899. Epub 2021 May 29. PMID: 34183144; PMCID: PMC8243405.
- 24) Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015 Feb; 51(2):157-67. doi: 10.1002/mus.24497. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25346245; PMCID: PMC4293319.
- 25) Rudnik-Schöneborn S , Heller R , Berg C , et al La cardiopatía congénita es una característica de la atrofia muscular espinal infantil grave *Revista de Genética Médica* 2008; 45: 635-638.

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD PARA PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME) 5q

Normativa de Cobertura

Realizada: agosto 2022

FNR – Normativa de Cobertura

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD PARA PACIENTES CON ATROFIA MUSCULAR ESPINAL (AME) 5q

El documento se encuentra disponible en: www.fnr.gub.uy La

normativa incluye:

- Indicaciones con cobertura financiera por el Fondo Nacional de Recursos.

El Fondo Nacional de Recursos es un Organismo Público No Estatal creado el 1º de diciembre de 1980 y regulado por la Ley N°16.343 del 11 de enero de 1993 y su Decreto Reglamentario N° 358/93, que financia procedimientos médicos altamente especializados y medicamentos de alto costo, comprendidos en las normativas de cobertura vigentes, para los usuarios del Sistema Nacional Integrado de Salud, contribuyendo a la mejora de la calidad y a la sostenibilidad económico – financiera del Sistema.

Fondo Nacional de Recursos
18 de Julio 985, Galería Cristal 4to.
Piso Tel: 2901 4091 - Fax: 2902 07 83
C.P. 11.100, Montevideo,
Uruguay Email: fnr@fnr.gub.uy
www.fnr.gub.uy

Técnicos Asesores: Dra. Graciela Barros, Dr. Conrado Medici y Dra. Cristina Vázquez.

Fondo Nacional de Recursos. Este material puede ser reproducido total o parcialmente con fines de difusión, asistenciales y de capacitación. No se autoriza el uso comercial salvo autorización expresa del organismo.

Para citar esta normativa:

Fondo Nacional de Recursos (2022): *“Tratamiento modificador de la enfermedad para pacientes con Atrofia Muscular Espinal (AME) 5q. Normativa de Cobertura”*. Recuperado de:

http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_ame.pdf

CONTENIDO

| | |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN..... | 4 |
| INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR..... | 9 |
| Criterios generales..... | 9 |
| Criterios en pacientes presintomáticos..... | 9 |
| Criterios en pacientes sintomáticos..... | 9 |
| Criterios para discutir en forma individualizada..... | 9 |
| Criterios de exclusión..... | 10 |
| Variables de seguimiento..... | 10 |
| Discontinuación del tratamiento..... | 11 |
| Recomendaciones generales..... | 11 |
| Criterios para considerar interrupción del tratamiento..... | 11 |
| Criterios de cambio terapéutico..... | 12 |
| Criterio de cambio terapéutico a discutir en forma individualizada..... | 12 |
| PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO..... | 13 |
| Objetivos del tratamiento..... | 13 |
| AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS..... | 14 |
| Requisitos del trámite de autorización..... | 14 |
| Paraclínica necesaria para la autorización..... | 15 |
| SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS..... | 16 |
| Dosis Posteriores..... | 16 |
| Pauta de seguimiento..... | 17 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 19 |

INTRODUCCIÓN

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una enfermedad hereditaria que se transmite en forma autosómica recesiva y se caracteriza por la degeneración de las motoneuronas alfa de la medula espinal llevando a la atrofia muscular, debilidad y parálisis progresivas. (1)

En esta enfermedad existen mutaciones que afectan el gen SMN1, que produce la proteína de supervivencia de la motoneurona (SMN). El 95-98% de los pacientes AME 5q presentan mutaciones en homocigosis del gen SMN1, detectable por estudio molecular (MLPA o secuenciación del gen SMN1) y que confirma genéticamente el diagnóstico de AME. En el ser humano hay una copia casi idéntica del gen SMN1 que es el gen SMN2, el cual difiere por cambios de algunos nucleótidos en el exón 7 y por esta pequeña diferencia este gen no logra producir una proteína SMN completa en cantidad significativa en individuos sanos. Existe por lo menos una copia de SMN2. Habitualmente el número de copias (del gen SMN2) se asocia con la severidad del cuadro clínico, a mayor número de copias la enfermedad suele ser menos grave (no es absoluto). (2)

Aunque la AME es una enfermedad rara, representa una de las causas genéticas más frecuentes de mortalidad infantil. Afecta a ambos sexos por igual, con una incidencia aproximada de a 4-10/100.000 nacidos vivos y una frecuencia en portadores de 1/50 (3).

Clasificación

Clínicamente la AME se clasifica en varios subtipos (Tipo 0 a IV) de acuerdo con la edad de aparición de los síntomas y las pautas motoras alcanzadas (1).

Actualmente los fenotipos se clasifican por su severidad clínica según un espectro continuo (4). Característicamente los niños portadores de AME presentan nivel cognitivo normal o alto.

La forma clínica más grave es la AME tipo 0, congénita, suele manifestarse con artrogriposis, cardiopatía y trastornos vasculares, con evolución a la muerte en pocas semanas (estos pacientes suelen presentar sólo 1 copia del gen SMN2).

La forma de presentación más frecuente y también severa es la AME tipo I (50- 60% de casos), con debut precoz (primeros 6 meses de vida), sin adquisición de la sedestación (debilidad muscular, arreflexia e hipotonía generalizada), con compromiso respiratorio y deglutorio y cuya expectativa de vida es hasta los 2 años (80% de los casos) sin mediar tratamientos invasivos, siendo la principal causa de muerte las complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria y neumonía por aspiración). Los pacientes con AME tipo I se dividen a su vez en tipo IA (inicio de los síntomas antes de los 15 días de vida), IB (inicio de los síntomas antes de los 3 meses de edad) y IC (inicio de los síntomas entre los 3 meses y 6 meses de edad) en función del tiempo/edad de aparición de los síntomas que en general se correlaciona con el número de copias de SMN2.

Los pacientes con AME tipo II (30% casos) debutan con síntomas que aparecen entre los 6 y los 18 meses de vida, presentan 3 copias del gen SMN2 en más del 80% de los casos y nunca adquieren la marcha. Presentan importantes limitaciones funcionales, complicaciones ortopédicas como escoliosis y asocian compromiso respiratorio requiriendo asistencia ventilatoria. La expectativa de vida de estos pacientes es variable,

2/3 llegan a la edad adulta de 25 años. Esto ha mejorado en los últimos años gracias a un mejor manejo de las complicaciones, rehabilitación, cirugía para la escoliosis y la ventilación mecánica no invasiva.

En los pacientes con AME tipo III (10-20% de los casos) los síntomas suelen manifestarse a partir de los 18 meses, los pacientes llegan a deambular y en general alcanzan la edad adulta. La gran mayoría de los pacientes presentan 3 o 4 copias del gen SMN2. Los pacientes de este grupo que manifiestan más precozmente la enfermedad (antes de los 3 años) pierden luego la capacidad de bipedestación y deambulación y están confinados más precozmente a silla de ruedas (tipo IIIa) mientras que los del grupo que comienza más allá de los 3 años (tipo IIIb) pueden mantener la deambulación por más tiempo incluso décadas.

Los pacientes con AME tipo IV o forma adulta (1-5% casos) debutan con sintomatología en la segunda o tercera década de la vida, son capaces de caminar sin ayuda y en general presentan una afectación clínica, menos grave. Suelen tener 4 o más copias del gen SMN2.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con AME requiere un abordaje multidisciplinario con enfoque en polo respiratorio, nutricional, gastrointestinal, ortopédico y psicológico. Se dispone de consensos de recomendaciones internacionales para guiar estas áreas (5, 6).

Aún a pesar de la optimización y estandarización de los cuidados la debilidad muscular y la insuficiencia respiratoria son progresivas, resultando en una muerte prematura en las formas más graves y una morbilidad muy relevante en las formas que alcanzan la edad adulta.

En las últimas décadas se han realizado ensayos clínicos controlados entorno a distintos compuestos con el objetivo de mejorar la función muscular de estos pacientes (7). Las terapéuticas actuales para AME 5q pueden subdividirse en terapias que buscan: 1- Modificar el splicing de SMN 2: Nusinersen (aprobado por FDA 2016 y EMA 2017 para AME 5q), Risdiplam (aprobación FDA 2020 y EMA 2021). 2- Reemplazo del gen SMN1: Onasemnogeneabeparvovec-xioi (aprobado por FDA 2019 y EMA 2020).

El FNR brindara cobertura financiera al tratamiento modificador de la enfermedad para pacientes con AME con los fármacos Nusinersen y Risdiplam.

FDA: Fud and Drug administration EMA: European Medicines Agency

NUSINERSEN

Nusinersen es un oligonucleótido antisentido y está indicado para el tratamiento de AME 5q. (7,8). No es un tratamiento curativo, pero detiene y mejora la progresión de la enfermedad.

Los oligonucleótidos antisentido son fragmentos cortos que se unen al ARN mensajero (ARNm) para incrementar o disminuir el ARNm, incluir o saltar uno o más exones. En el caso del Nusinersen, este se une al ARN pre-mensajero del gen SMN2, modificando su splicing (configuración), aumentando la proporción de inclusión del exón 7 en los transcritos del ARNm, promoviendo de esta forma la expresión de la proteína completa funcionante SMN.

Dado que Nusinersen no atraviesa la barrera hematoencefálica, debe ser administrado en forma intratecal mediante punción lumbar. El tratamiento consta de una dosis carga inicial y dosis de mantenimiento posteriores periódicas.

Múltiples estudios se han realizado y se están desarrollando para evaluar la eficacia y seguridad de este fármaco en las diferentes formas de AME. Los ensayos pivotaes que sustentan su eficacia son el ensayo ENDEAR (9) y el ensayo CHERISH (10). Ambos son estudios de fase 3, multicéntricos (participaron 31 centros de diferentes partes del mundo en el primero y 24 en el segundo), randomizados, doble-ciego. En ambos estudios se comparó la eficacia del Nusinersen contra placebo. En el estudio ENDEAR se estudiaron paciente con AME I, mientras que en el CHERISH con AME II y III. El estudio ENDEAR mostró que Nusinersen fue eficaz, logrando una mejoría estadísticamente significativa en la función motora y una mayor probabilidad de sobrevivida sin requerimiento de asistencia ventilatoria permanente. Estos resultados fueron mejores en los pacientes en que se inició el tratamiento más temprano, por lo que se recomienda iniciar el mismo lo más precozmente posible. Debido a los resultados que se fueron obteniendo antes de finalizar la recolección de datos, se decidió suspender la randomización de pacientes, pasando todos los participantes al grupo de tratamiento. El estudio CHERISH mostró una mejoría estadísticamente significativa en la función motora en los pacientes tratados con Nusinersen versus los controles y también los mejores resultados se obtuvieron en los pacientes más pequeños y que iniciaron el tratamiento más precozmente. Ambos estudios mostraron que Nusinersen fue seguro, sin diferencia en los efectos adversos entre los pacientes en tratamiento y controles.

En los últimos años se han realizado numerosos ensayos clínicos (11-15) que aportan evidencia del tratamiento con Nusinersen en otros fenotipos clínicos sintomáticos (ej. Estudio EMBRACE) y sujetos presintomáticos con 2 a 3 copias SMN2 (ej. Estudio NURTURE). En la actualidad se encuentran en curso numerosos ensayos clínicos que permitirán ampliar el conocimiento sobre esta terapia emergente.

RISDIPLAM

Risdiplam es una molécula pequeña que modifica el empalme del pre-ARNm del gen SMN2, promoviendo la inclusión del exón 7. Esto aumenta la expresión de ARNm de longitud completa, lo que resulta en niveles más altos de proteína SMN funcional.

Está indicado para el tratamiento de AME 5q en pacientes de dos meses o más de edad, con un diagnóstico de AME tipo I, tipo II o tipo III, o que tienen entre una y cuatro copias del gen SMN2. (EMA16, FDA17).

La eficacia de risdiplam en el tratamiento de pacientes con AME tipos I, II y III está sustentada en los resultados de 2 ensayos clínicos (estudios pivotaes), en los que se evaluó la eficacia y seguridad en AME tipo I (FIREFISH parte 2 18,19) y en AME tipo II y AME tipo III no ambulantes (SUNFISH parte 2 20). La eficacia se midió con distintas escalas que miden la capacidad motora y permiten valorar la evolución de la enfermedad.

El estudio FIREFISH parte 2 es un ensayo fase 2/3, no controlado, multicéntrico, abierto, de un solo grupo de tratamiento en el que todos los pacientes recibieron risdiplam y en el que se evalúa la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica de risdiplam en pacientes con AME tipo I (todos los pacientes con 2 copias del gen SMN2). No se incluyó un grupo comparador con placebo; la comparación se realizó con datos

de cohortes históricas. Enroló 41 lactantes de 1 a 7 meses de edad nacidos a término con AME tipo I.

El estudio SUNFISH parte 2, es un ensayo de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, a 12 meses, controlado con placebo, seguido de otros 12 meses de fase abierta donde todos los participantes recibían risdiplam. A partir de entonces, todos serán elegibles para un estudio de extensión abierta a 3 años. Este ensayo incluyó a 180 pacientes, de 2 a 25 años, con AME tipo II y AME tipo III no ambulantes, capaces de sentarse en forma independiente por al menos 5 segundos.

Los ensayos clínicos anteriormente mencionados mostraron en pacientes con AME tipo I un beneficio clínico relevante, al mejorar la función motora, respiratoria y nutricional, así como la supervivencia en comparación con la historia natural de la enfermedad. En pacientes con AME tipo II y tipo III no ambulantes evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el placebo, pero no se alcanza el nivel de relevancia clínica inicialmente fijado para la variable principal. No obstante, esta mejoría de menor entidad puede suponer la adquisición de funciones relevantes para el paciente.

En la actualidad se encuentran en curso numerosos ensayos clínicos que permitirán ampliar el conocimiento sobre esta terapia emergente.

INDICACIONES CON COBERTURA DEL FNR

Se considerarán pacientes candidatos a iniciar tratamiento con Nusinersen/Risdiplam aquellos que cumplan con todos los siguientes criterios de inclusión:

Criterios generales

- Documentación genética de la mutación bi-alelica del gen 5q SMN1 y número de copias SMN2.
- El paciente debe recibir cuidados que cumplan con las directrices establecidas por pautas internacionales de soporte para pacientes con AME (5,6) incluyendo vacunas, apoyo nutricional, respiratorio, de fisioterapia, etc.
- El paciente y/o los padres/tutores, previamente al inicio de tratamiento con Nusinersen/Risdiplam, deben ser informados sobre potenciales beneficios/riesgos del fármaco, así como de las condiciones de seguimiento del tratamiento (criterios de inicio y discontinuación).
- Nusinersen/Risdiplam sólo podrá ser utilizado como monoterapia.

Criterios en pacientes presintomáticos

- 2-3 copias del gen SMN2.
- Asintomáticos en el momento de iniciar el tratamiento.

Criterios en pacientes sintomáticos

- Alteración funcional objetivada mediante escalas motoras (adecuadas a edad del paciente) y/o estudios funcionales según corresponda.
- Pacientes con inicio de síntomas a edad menor o igual a 19 años.

Criterios para discutir en forma individualizada

- Escoliosis con cirugía de fusión espinal que a juicio de médico tratante no imposibilite administración segura del fármaco (para Nusinersen).
- Historia de enfermedad cerebral o de medula espinal concomitante.
- Pacientes asintomáticos con 4 copias de SMN2 menores de 19 años.

Criterios de exclusión

Criterios Generales

- Pacientes asintomáticos con más de 4 copias de SMN2.
- Pacientes con AME tipo 0, tipo IA y Tipo IV.
- Situaciones clínicas muy evolucionadas y/o avanzadas que a juicio clínico no sean reversibles ni se espere que puedan recibir un beneficio relevante (ejemplo retracciones osteotendinosas de tal severidad que impidan evaluación motora).
- Pacientes con necesidad de ventilación asistida permanente (definida como > 16 h al día), no debida a un episodio agudo intercurrente y que se considere una situación clínicamente irreversible.
- Comorbilidades severas que impidan cumplir con el tratamiento multidisciplinario requerido concomitante.
- Imposibilidad de recibir cuidados que cumplan con las directrices establecidas por pautas internacionales de soporte para pacientes con AME (5,6).

Criterios específicos

Nusinersen:

- Situaciones clínicas que impidan la administración segura del fármaco.

Risdiplam:

- Pacientes menores de 2 meses de edad.
- Pacientes mayores a 25 años al inicio del tratamiento.

Variables de seguimiento

Para la continuidad del tratamiento los pacientes deben concomitantemente recibir un tratamiento integral de su enfermedad, guiado por los lineamientos establecidos en pautas y guías internacionales (5,6). Este deberá incluir acceso a asistente social, programa de rehabilitación fisiátrico/respiratorio/fonoaudiológico, soporte nutricional(nutricionista/gastroenterólogo), apoyo psicológico/psiquiátrico, adecuándose a la situación clínica y necesidades del paciente.

Se considerarán variables de seguimiento del tratamiento: 1- Función motora documentada mediante el uso de escalas validadas adecuadas a edad del paciente: hitos motores de organización mundial de salud (OMS) 29, HINE (Hammersmith Infant Neurological Examination Section 2)30, CHOP-INTEND (The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders) 31, HFMSE (Escala Motora Funcional de Hammersmith versión extendida) 32, RULM (Revised Upper Limb Module) 33, 6MW (Test de Marcha 6 Minutos)34, 2- Función respiratoria mediante evaluación neumológica, espirometría, capnografía, etc), 3- Función bulbar (deglución y habla), 4- Reducción de ingresos hospitalarios y 5- Escala de calidad de vida (EK235).

Se evaluará la continuidad/interrupción del tratamiento para pacientes con AME tipo IB/IC cada 12 meses y para pacientes con AME tipo II/III cada 2 años.

Discontinuación del tratamiento

Recomendaciones generales

Se considerará discontinuar el tratamiento ante alguna de las siguientes circunstancias:

El paciente no muestra una mejoría o estabilización respecto a lo que se esperaría por historia natural de la enfermedad (de acuerdo con escalas motoras, valoración de deglución, función respiratoria, etc.) en determinaciones sucesivas.

Se produce un empeoramiento del estado clínico del paciente que refleje una situación clínica difícilmente reversible. Se deben excluir la presencia de factores agudos concomitantes que estén contribuyendo a un deterioro transitorio y potencialmente reversible.

El paciente presenta eventos adversos graves asociados al tratamiento farmacológico.

No se considerará la escala de calidad de vida como único parámetro para evaluar continuidad del tratamiento.

Criterios para considerar interrupción del tratamiento

Empeoramiento total en las puntuaciones de la escala de función motora corroborado en dos determinaciones consecutivas: disminución de más de 2 puntos en la patada horizontal o un punto en otras puntuaciones de escala HINE excluyendo la prensión voluntaria, disminución de más de 4 puntos en la escala CHOP-INTEND o disminución de más de 3 puntos en la escala HFMSE. Empeoramiento en la función pulmonar definida por instauración de ventilación asistida permanente (>16 horas/día de ventilación continua en ausencia de episodio agudo reversible).

Falta de adherencia a pauta de administración establecida para tratamiento farmacológico en curso.

Criterios de cambio terapéutico

En caso de intolerancia o imposibilidad documentada de continuar recibiendo el fármaco de tratamiento en curso se podrá considerar cambio al otro fármaco.

Criterio de cambio terapéutico a discutir en forma individualizada

En caso de pacientes pediátricos, ante un fallo terapéutico documentado al fármaco de tratamiento en curso y en ausencia de criterios de exclusión generales o específicos

(explicitados previamente) se podrá discutir en forma individualizada eventual cambio al otro tratamiento.

En caso de autorizarse cambio de tratamiento en circunstancias anteriormente mencionadas, la continuidad del tratamiento requerirá documentar estabilización clínica sostenida (de acuerdo con escalas motoras, valoración de deglución, función respiratoria, etc.) en dos seguimientos protocolizados sucesivos.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

Nusinersen

Presentación: vial de 12mg (5ml), administración intratecal.

Dosis: 1 vial de 12mg

El tratamiento consta de una dosis carga (4 dosis iniciales secuenciales, administradas día 0, 14, 28 y 63) y luego una dosis de mantenimiento cada 4 meses.

Risdiplam

Presentación: vial de 60 mg como polvo para constitución de solución oral que proporciona 0.75 mg/ml.

Dosis: La dosis diaria recomendada de Risdiplam se determina en función de la edad y el peso corporal. Se administra por vía oral una vez al día.

Pauta posológica por edad y peso corporal:

| Edad y peso corporal | Dosis diaria recomendada |
|----------------------|--------------------------|
| 2 meses a <2 años | 0,20 mg/kg |
| ≥2 años (<20 kg.) | 0,25 mg/kg |
| ≥2 años (≥20 kg.) | 5 mg |

Objetivos del tratamiento

La continuidad del tratamiento dependerá de alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos para cada paciente contemplando la estabilización o mejoría de funciones adquiridas y la historia natural de la enfermedad.

Pacientes con AME tipo IB y IC: Mejoría y/o mantenimiento de las funciones motoras y/o respiratorias ya alcanzadas que implique una ganancia funcional relevante y mejoría de la supervivencia del niño.

Pacientes con AME II-III: Mejoría relevante de la función motora y respiratoria que implique ganancia de calidad de vida para el paciente.

El tratamiento se deberá iniciar lo antes posible en aquellos sujetos en los que exista indicación.

AUTORIZACIÓN DE COBERTURA DE TRATAMIENTOS

La autorización de los actos por parte del FNR se hará basándose en la evaluación técnica de las solicitudes en el marco de la normativa vigente, requiriéndose para ello el envío de la documentación que se especifica más adelante. El FNR podrá utilizar los mecanismos de asesoramiento que entienda necesarios, incluyendo discusión en ateneos y solicitud de documentación adicional.

En todos los pacientes se tomará en cuenta una valoración integral que incluya edad, comorbilidades, calidad de vida y pronóstico, de tal manera que de la evaluación surja una expectativa de vida razonable.

CRENADECER asegurara al paciente un abordaje multidisciplinario, disponiendo de las medidas de soporte sintomático, psico-sociales y de rehabilitación que requiera cada paciente. El seguimiento y complicaciones derivadas del tratamiento serán evaluadas por CRENADECER o con quien esté coordine, y resueltas aprovechando la red de efectores de salud pública o privada o institución de origen del paciente.

Requisitos del trámite de autorización

Ingreso de la solicitud

Debe enviar el Formulario de Solicitud de Tratamiento (en línea) el cual debe ser completado por el Médico Neurólogo o Neuropediatra de CRENADECER o de quien este indique.

Aspectos administrativos de las normativas de tratamientos con medicamentos:
http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/n_aspectos_admin_medica_mentos.pdf

Historia Clínica

Resumen de historia clínica que debe ser completa y claramente legible, destacando los principales hechos clínicos y la evolución, de tal manera que de su lectura y análisis resulten claramente los motivos de la indicación. Debe reportar proceso diagnóstico (fecha de inicio de síntomas, evolución clínica), evaluación funcional del paciente mediante la aplicación de escalas pertinentes: WHO hitos motores²¹, HINE²², CHOP-INTEND²³, HFMSE²⁴, RULM²⁵, 6MW²⁶, etc.

El envío de este resumen de historia clínica es indispensable, ya que la información que se aporta en un formulario precodificado (altamente funcional a los efectos de registro) es necesariamente parcial y en ocasiones no refleja cabalmente la situación del paciente.

Paraclínica necesaria para la autorización

Es indispensable que al paciente se le hayan realizado los siguientes estudios, que deberán ser enviados al FNR:

- Estudio genético documentando la mutación bi-alelica del gen 5q SMN1 y número de copias SNM2.
- Hemograma, hepatograma, función renal, crisis, examen de orina con sedimento, TSH.
- Consulta con neumólogo y de corresponder Espirometría/Capnografía /Oximetría nocturna con gasometría al despertar.
- Valoración por gastroenterólogo.
- Valoración por nutricionista.
- Valoración por fisiatra.
- Valoración por asistente social.
- Valoración por fonoaudiólogo.
- Escala de calidad de vida (EK227)

Quedará a criterio del FNR la necesidad de solicitar actualizar y/o ampliar los estudios paraclínicos.

En caso de que surja la necesidad de ampliar información respecto a la situación clínica y a la evolución, el FNR podrá recabar información con el médico tratante, con el paciente o con la institución de origen.

SEGUIMIENTO Y CONTROL DE LOS TRATAMIENTOS AUTORIZADOS

Para la continuación del tratamiento autorizado, la institución de origen del paciente deberá ingresar en formulario on – line la solicitud de dosis posteriores para el próximo mes a través del Portal, teniendo la obligación de declarar las complicaciones que presenta al paciente, así como eventos adversos que lleven a la discontinuación del tratamiento.

El seguimiento se realizará de acuerdo con pauta pre-establecida que incluye envío periódico de documentación clínica y paraclínica (detallado más adelante).

En caso de pacientes con evolución desfavorable documentada se podrá solicitar informes de seguimiento adicionales.

Dosis Posteriores

Nusinersen

Las dosis posteriores se ingresarán c/ 4 meses, debiendo adjuntarse paraclínica e informe de médico tratante según corresponda a pauta de seguimiento. Se deberá reportar en cada dosis posterior cambio clínicos relevantes (pasaje a alimentación vía SNG o gastrostomía, inicio de ventilación invasiva/no invasiva, ingresos hospitalarios) así como efectos adversos o complicaciones asociadas al tratamiento. Ante notificación de cambios clínicos relevantes o efectos adversos corresponde adjuntar informe médico al respecto. El reporte de efectos adversos deberá acompañarse de notificación correspondiente a farmacovigilancia de MSP.

Risdiplam

Las dosis posteriores se ingresarán c/ 2 meses en pacientes menores a 2 años y/o menores a 20kg de peso y cada 4 meses para pacientes con peso mayor a 20kg. Deberá adjuntarse paraclínica e informe de médico tratante según corresponda a pauta de seguimiento. Se deberá reportar en cada dosis posterior cambio clínicos relevantes (pasaje a alimentación vía SNG o gastrostomía, inicio de ventilación invasiva/no invasiva, ingresos hospitalarios) así como efectos adversos o complicaciones asociadas al tratamiento. Ante notificación de cambios clínicos relevantes o efectos adversos corresponde adjuntar informe médico al respecto. El reporte de efectos adversos deberá acompañarse de notificación correspondiente a farmacovigilancia de MSP.

Pauta de seguimiento

Nusinersen

Primera dosis posterior:

Documentos requeridos en caso de corresponder a primera dosis de mantenimiento:

- Informe médico reportando tolerancia a dosis carga y eventual ocurrencia de complicaciones (asociadas al tratamiento o la propia enfermedad).
- Hemograma/hepatograma/función renal/crisis/examen de orina. Seguimiento Semestral:
 - Informe médico de situación clínica (no es requerido incluir escalas motoras), tolerancia y adherencia al tratamiento.
- Hemograma/hepatograma/función renal/crisis/examen de orina. Seguimiento anual:
 - Hemograma/hepatograma/función renal/crisis/examen de orina.
 - Informe médico respecto a situación clínica (reportando: tolerancia al tratamiento, presencia de complicaciones, evolución clínica, escalas funcionales motoras, escala de calidad de vida).
- Interconsultas: Fisiatra, neumólogo y fonoaudiólogo.

Risdiplam

Primera dosis posterior:

- Informe médico reportando tolerancia a dosis carga y eventual ocurrencia de complicaciones (asociadas al tratamiento o la propia enfermedad).

Seguimiento Semestral:

- Informe médico de situación clínica (no es requerido incluir escalas motoras), tolerancia y adherencia al tratamiento.
- Hemograma/hepatograma/función renal/crisis.

Seguimiento anual:

- Informe médico respecto a situación clínica (reportando: tolerancia al tratamiento, presencia de complicaciones, evolución clínica, escalas funcionales motoras, escala de calidad de vida).
- Interconsultas: Fisiatra, neumólogo y fonoaudiólogo.

Es obligación del médico tratante y de la Institución de origen, declarar las complicaciones o efectos adversos en caso de que ocurran, realizando monitoreo según pautas nacionales e internacionales.

En caso de suspensión de tratamiento éste debe declararse en formulario de dosis posterior, detallando el motivo.

El FNR podrá implementar actividades de auditoría, seguimiento y control técnico-administrativo de este tratamiento al igual que de los actos que financia, incluyendo consultas directas a los pacientes tratados, control de historias clínicas y otras que entienda pertinentes para el cumplimiento de sus fines.

BIBLIOGRAFIA

1. Arnold ES, Fischbeck KH: Spinal muscular atrophy. *HandbClinNeurol* 148:591-601, 2018.
2. Calucho M, Bernal S, Alías L, March F, VencesláA, 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. *NeuromusculDisord*. 2018;28:208-15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2018.01.003>.
3. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf s EM, Flynn K, Hendrickson BC, Scholl T, Sirko-Osadsa DA, Allitto BA. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. *Eur J Hum Genet*. 2012 Jan;20(1):27-32. doi: 10.1038/ejhg.2011.134. Epub 2011 Aug 3. PMID: 21811307; PMCID: PMC3234503.
4. David C. Schorling et al. Advances in Treatment of Spinal Muscular Atrophy – New Phenotypes, New Challenges, New Implications for Care, *Journal of Neuromuscular Diseases* 7 (2020) 1–13. DOI 10.3233/JND-190424
5. 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. *NeuromusculDisord NMD* 2018;28:103–15. doi:10.1016/j.nmd.2017.11.005.
6. 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. *NeuromusculDisord*. 2018 Mar;28(3):197-207. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004. Epub 2017 Nov 23. PMID: 29305137.
7. Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR. Spinal Muscular Atrophy. *SeminPediatr Neurol*. 2021 Apr;37:100878. doi: 10.1016/j.spen.2021.100878. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33892848.
8. Gidaro T, Servais L: Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy: Current knowledge and existing gaps. *Dev Med Child Neurol* 61:19-24, 2019.
9. Finkel, R.S.; Mercuri, E.; Darras, B.T.; Connolly, A.M.; Kuntz, N.L.; Kirschner, J.; Chiriboga, C.A.; Saito, K.; Servais, L.; Tizzano, E.; et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. ENDEAR study. *N. Engl. J. Med*. 2017, 377, 1723–1732.
10. Mercuri, E., Darras, B. T., Chiriboga, C. A., Day, J. W., Campbell, C., Connolly, A. M., Iannaccone, et. al. (2018). Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *CHERISH study*. *New England Journal of Medicine*, 378(7), 625–635. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1710504>.
11. Acsadi, G, Crawford, TO, Müller-Felber, W, et al. Safety and efficacy of nusinersen in spinal muscular atrophy: The EMBRACE study. *Muscle & Nerve*. 2021; 63: 668– 677. <https://doi.org/10.1002/mus.27187>.
12. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, 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. *NeuromusculDisord*. 2019 Nov;29(11):842-856. doi: 10.1016/j.nmd.2019.09.007. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31704158; PMCID: PMC7127286.

13. 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).

14. 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 NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2020;91:1166—74, <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323822>.

15. Claudia A. Chiriboga, Basil T. Darras, Michelle A. Farrar, Eugenio Mercuri, et.al. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (1661). *Neurology* Apr 2020, 94 (15 Supplement) 1661;

16. Evrysdi®. Ficha técnica en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrysdi-epar-product-information_en.pdf25. Agencia Europea de Medicamentos. Orphan MaintenanceAssessment report. Evrysdi (risdiplam). Treatment of Spinal Muscular Atrophy. Marzo 2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/evrysdi-orphan-maintenance-assessment-report-initial-authorisation_en.pdf

17. Evrysdi (risdiplam) prescribing information. En: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213535s003s005lbl.pdf.

18. Baranello G, Darras BT, Day JW, et al. Risdiplam in type 1 spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2021;384:915–923. doi:10.1056/NEJMoa2009965.

19. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med*. 2021;385(5):427–435. doi:10.1056/NEJMoa2102047.

20. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, et al. Safety and efficacy of once- daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a Phase 3, double-blind, randomised, placebo- controlled trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(1):42–52. doi:10.1016/S1474-4422(21)00367-7.

21. I.Pitarch Castellano, M. Cabrera-Serrano, et.al. Consenso Delphi de las recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con atrofia muscular espinal en España (consenso RET-AME), *Neurología*, 2021, ISSN 0213-4853, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.07.008>.

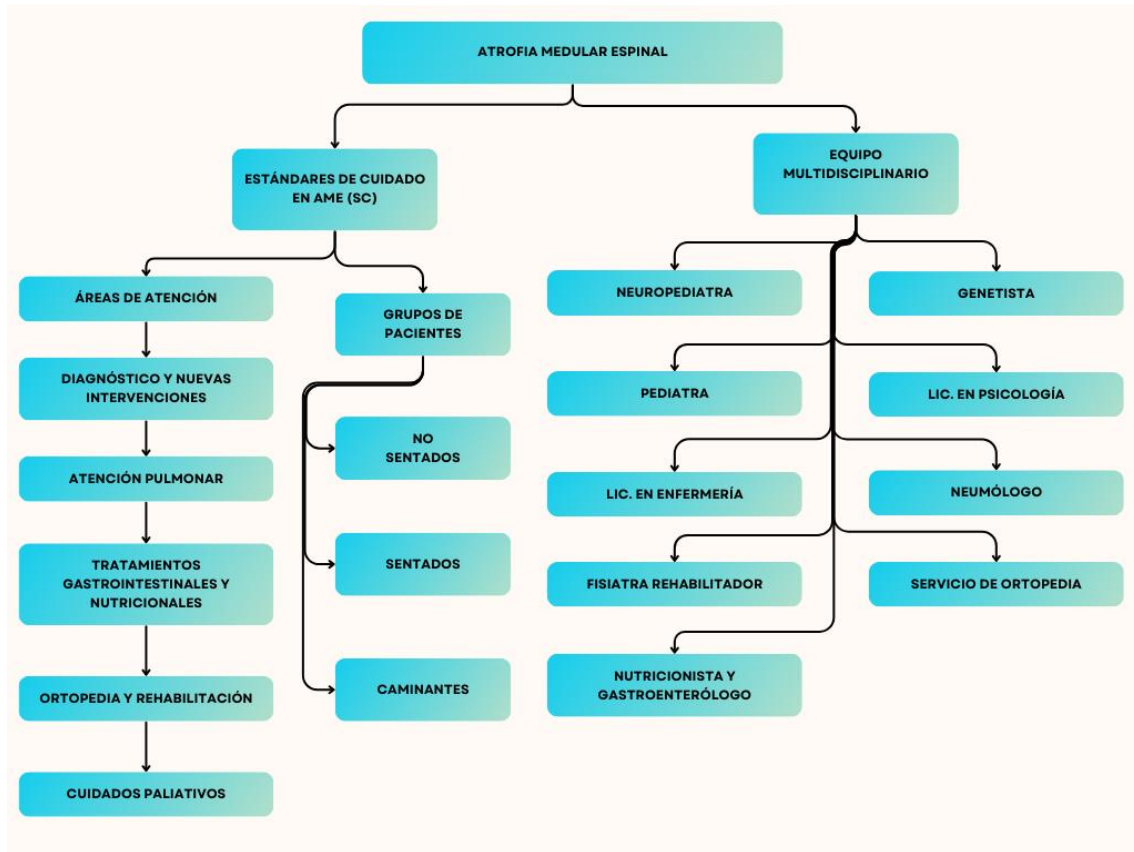
22. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Nusinersen for treating spinal muscular atrophy. [Internet] Technology appraisal guidance [TA588]; 24 July 2019 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588>

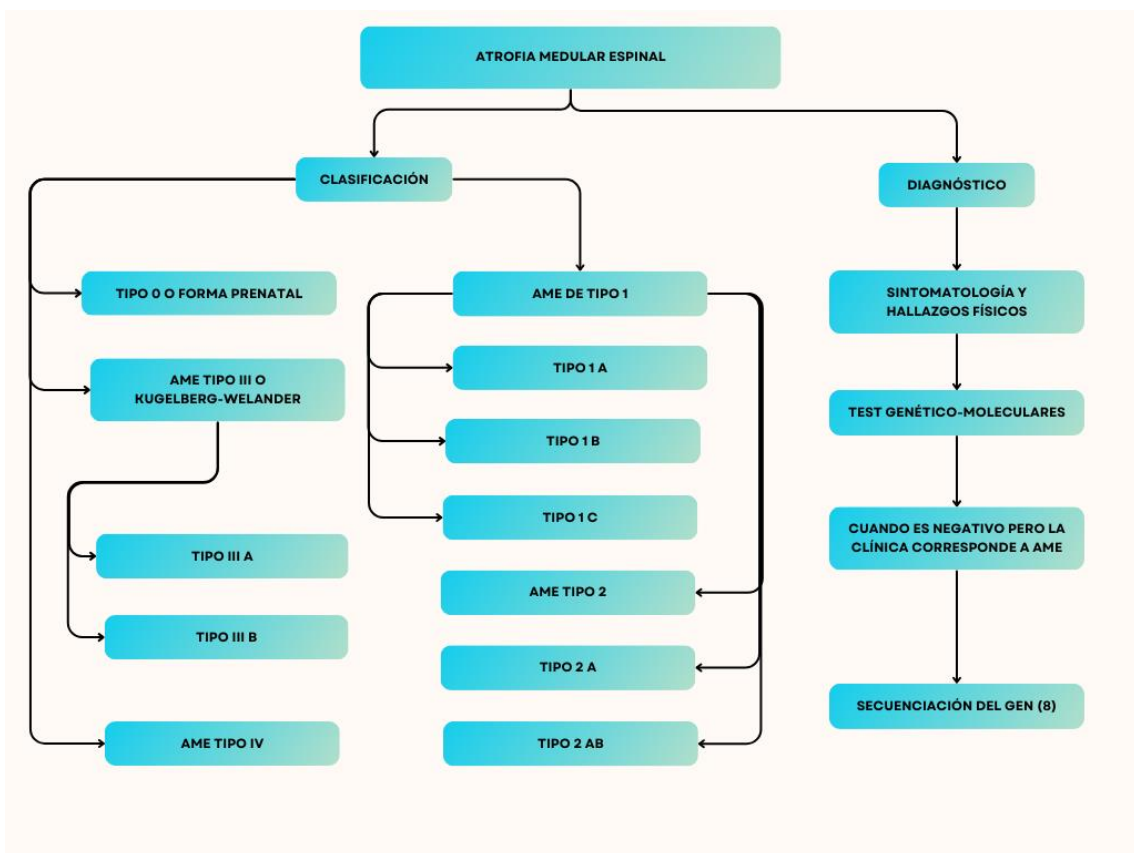
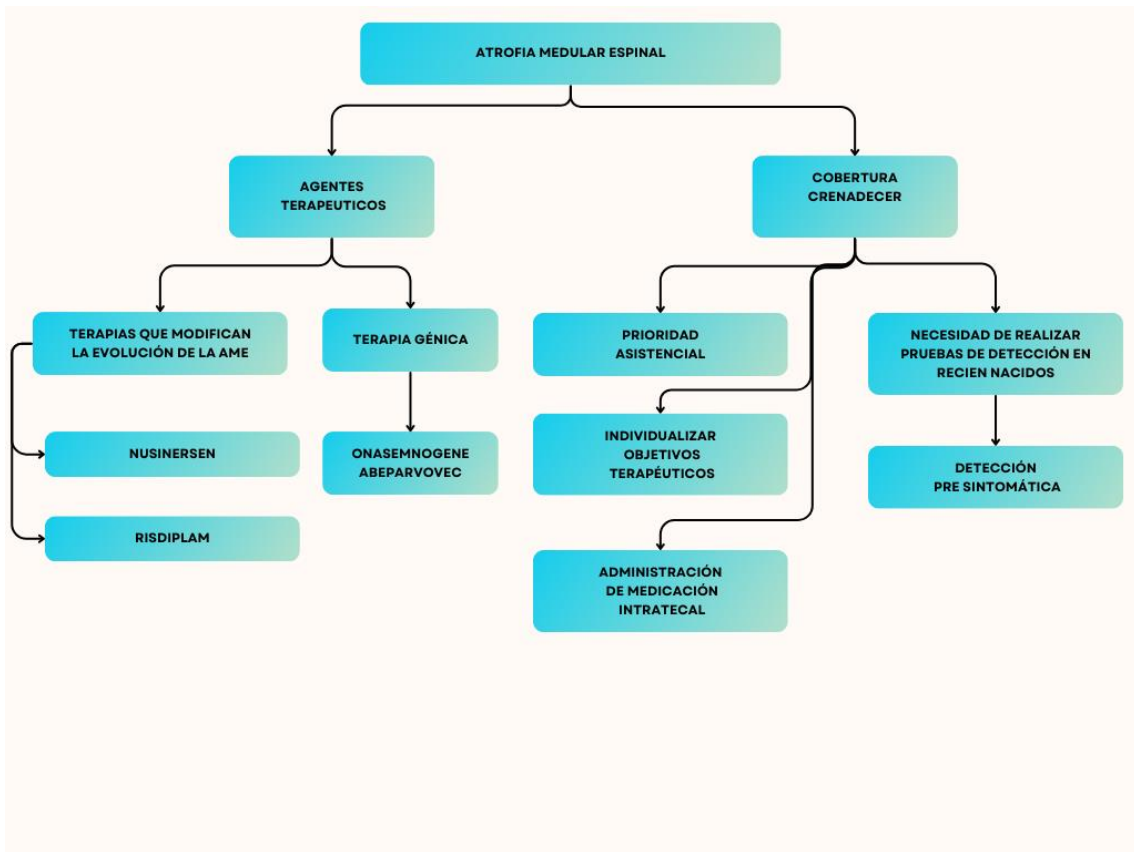
23. NICE. (2021, May). Variation 1 to the managed access agreement (No. TA588). <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/resources/variation-1-to-the-managed-access-agreement-pdf-9135857773>.

24. NICE. (2022, January). Variation 2 to the managed access agreement (No. TA588) <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588/resources/variation-2-to-the-managed-access-agreement-pdf-10954550125>.

25. NICE. National Institute for Health and Care Excellence. Risdiplam for treating spinal muscular atrophy. [Internet] Technology appraisal guidance [TA588]; 16 December 2021. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ta755
26. NICE. (2021, December). Risdiplam for treating spinal muscular atrophy in children and adults Managed Access Agreement (No. TA755) <https://www.nice.org.uk/guidance/ta755/resources/managed-access-agreement-pdf-10897406893>.
27. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Nusinersen (Spinraza — Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of 5q spinal muscular atrophy. [Internet] Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Mar. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542406/>
28. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: Risdiplam (Evrysdi-Hoffmann-La Roche Ltd.): Indication: Treatment of 5q spinal muscular atrophy. [Internet] Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021 Nov. Disponible en: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2021/SR0661-combined-report-final.pdf>.
29. WHO Motor Development Study: Windows of achievement for six gross motor development milestones. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. *Acta Paediatr Suppl.*, 450 (2006), pp. 86-95, 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02379.x.
30. K.M. Bishop, J. Montes and R.S. Finkel. 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.*, 57 (2018), pp. 142-146, 10.1002/mus.25705.
31. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swo-boda 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>.
32. 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.
33. 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>.
34. 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>.
35. 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 EgenKlassifikation 2scale for the Spanish population. *Rev Neurol.* 2015;60:439—46, <http://dx.doi.org/10.33588/rn.6010.2>

Flujogramas





Modificaciones

| Versión | Fecha | Modificación |
|----------------|--------------|---------------------|
| 001 | 01/2024 | Versión inicial |
| | | |

Firmas

| ELABORADO POR | REVISADO POR | APROBADO POR |
|---|---------------------------------|--------------------------|
| Dra. Susana Vivas (Neuropediatra) | Dra. Camila Volij (IECS) | Dra. Ana Papuy (BPS) |
| Dra. Rosario Gueçaimburu (Genetista) | L.E. Maria Celeste Rivas (IECS) | Dra. Analia Lopez (IECS) |
| Dra. Fernanda Rodriguez (Pediatra) | L.E. Ana Saulis | |
| LE. Paola Gonzalez (Licenciada en Enfermería) | | |
| LE. Sonia Montaña (Licenciada en Enfermería) | | |