

Libro Blanco 2024

Atrofia muscular espinal:
Criar al nacer, salvar
vidas



“A veces las preguntas son complicadas y las respuestas son simples.” Dr. Seuss

Existen más de 7.000 enfermedades raras y se siguen identificando nuevas. Para la mayoría de las personas que viven con enfermedades raras, el camino hasta recibir un diagnóstico es largo y arduo, con visitas a numerosos especialistas y múltiples diagnósticos erróneos a lo largo del proceso.

Las enfermedades raras afectan a millones de personas en todo el mundo, y sin embargo muchas siguen sin ser diagnosticadas o son diagnosticadas incorrectamente durante años. El diagnóstico de las enfermedades raras es difícil y prolongado, lo que genera enormes desafíos para los pacientes, las familias y los sistemas sanitarios.

Un diagnóstico oportuno y preciso es esencial para las personas que viven con una enfermedad rara, ya que puede significar el acceso a los tratamientos y apoyos adecuados y, en última instancia, mejorar su calidad de vida.

La respuesta es simple: **incluir la atrofia muscular espinal (AME) en el cribado de todos los recién nacidos es una prioridad urgente.** El cribado neonatal de la AME salva vidas.

“La vida solo puede ser comprendida mirando hacia atrás; pero debe vivirse hacia adelante.” Søren Kierkegaard

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad rara que puede diagnosticarse al nacer mediante una prueba sencilla y de bajo coste, añadida a los programas nacionales existentes de cribado neonatal. Tras el diagnóstico, existen opciones terapéuticas que pueden cambiar drásticamente la vida de la persona con AME y de su familia, además de reducir las necesidades de atención sanitaria y apoyo en la vida diaria.

Prólogo

Las personas con AME diagnosticadas tras la aparición de síntomas y de daños irreversibles viven cada día con los efectos de esta enfermedad devastadora. Junto a científicos y expertos clínicos, estas personas defienden a la próxima generación de bebés que nacerán con AME. Esta nueva generación, aún no nacida, tiene la oportunidad de vivir una vida diferente.

“Un viaje de mil millas comienza con un solo paso.” Lao Tzu

Hoy en día existe una desigualdad en Europa —y en todo el mundo— en relación con el cribado neonatal. En algunas regiones, un bebé es cribado para más de 50 enfermedades raras; en otras, el cribado es inexistente o muy limitado. Esta desigualdad es inaceptable.

Desde el inicio de nuestra campaña, se han logrado avances significativos para incluir la AME en los programas nacionales de cribado neonatal en muchos países. Sin embargo, **todavía nacen miles de bebés cada día sin la oportunidad de ser cribados.**

Paso a paso, y en colaboración con múltiples socios, seguiremos impulsando el cambio.

El cribado neonatal de la AME crea posibilidades y oportunidades de vida.

No hay tiempo que perder.



Marie-Christine Ouillade

Presidenta de la Alianza para el cribado neonatal de la AME

Índice

01	Resumen ejecutivo	7
02	Llamamiento a la acción Recomendaciones del Comité Director de la Alianza	12
03	Autores y proceso de escritura	16
04	Introducción	18
05	Cómo y por qué la AME cumple los criterios para el cribado de recién nacidos	20
5.1	La AME es un importante problema de salud	21
5.2	Existen opciones de tratamiento para pacientes con AME	24
5.3	Un tratamiento precoz conlleva mejores resultados: estudios clínicos	25
5.4	Un tratamiento precoz conlleva mejores resultados: pruebas del mundo real	27
5.5	Un tratamiento precoz conlleva mejores resultados: resumen	29
5.6	Instalaciones para diagnóstico y tratamiento de AME están disponibles	29
5.7	Existe un estadio presintomático de la AME	30

5.8	Existe una prueba de cribado neonatal adecuada para AME	31
5.9	El cribado neonatal de la AME es aceptable para la población	32
5.10	La historia natural de la AME, incluida su evolución de la enfermedad latente a diagnosticada, se comprende adecuadamente	33
5.11	Existe una política acordada sobre a quién tratar	34
5.12	Coste de la búsqueda de casos (incluido el diagnóstico) por SMA NBS es económicamente equilibrado en relación con el posible gasto en asistencia sanitaria en su conjunto	35
5.13	La búsqueda de casos es un proceso continuo y no un proyecto “de una vez por todas	35
06	Propuesta de proceso de cribado neonatal de la AME	37
6.1	Acceso, equidad y financiación	39
6.2	Sensibilización, educación y formación	39
6.3	Prácticas consentidas	40
6.4	Proyección	40
6.5	Confirmación del diagnóstico	41
6.6	Gestión	41
6.7	Seguimiento	42
6.8	Evaluación del programa de cribado neonatal y garantía de calidad	42

07	El cribado neonatal de la AME es un requisito ético	44
7.1	Los derechos del niño	45
7.2	El cribado neonatal se aplica a los bebés a los días de nacer ²⁻³	45
7.3	El cribado neonatal en la AME es una forma de garantizar la igualdad de acceso a una atención sanitaria adecuada	46
7.4	El cribado neonatal puede evitar el sentimiento de culpa de los padres	46
7.5	No existe el “derecho a no saber”	47
7.6	El cribado neonatal permite tomar decisiones con conocimiento de causa	47
7.7	El riesgo de resultados falsos positivos o falsos negativos no supera el beneficio del cribado neonatal en la AME	48
08	Economía de la salud	50
09	Situación del cribado neonatal de la AME en Europa	53
10	Experiencias fuera de Europa	55
11	La historia de la alianza para el cribado neonatal de la AME	57
12	Referencias	61
13	Glosario de abreviaturas	70
14	Agradecimientos	71
15	Declaración sobre conflictos de intereses	72

01

Resumen ejecutivo

La Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño — ratificada por todos los países europeos— establece en su artículo 24 el derecho al disfrute del más alto nivel posible de salud. El cribado neonatal (CN) permite identificar a los niños que necesitan atención sanitaria especializada. No cribar a los niños al nacer implica privarlos de la vía óptima de atención sanitaria que pueden necesitar. Para conocer la situación actual del cribado neonatal de la AME en Europa, visite: www.sma-screening-alliance.org/map

El cribado de la AME en recién nacidos debe estar disponible para todos los bebés de Europa

Este documento está estructurado siguiendo los criterios de Wilson y Jungner, utilizados para determinar si una enfermedad debe incluirse en los programas de cribado neonatal. Dado que el cribado neonatal de la AME cumple todos los criterios establecidos, el cribado de la AME debería estar disponible para todos los bebés nacidos en Europa.

La detección y el tratamiento tempranos de la AME 5q conducen a mejores resultados clínicos en los bebés y ayudan a reducir la carga asistencial para sus familias.

1. La AME es un importante problema de salud

— La AME 5q es una enfermedad genética rara con una incidencia en Europa de 1 de cada 10.000 nacidos vivos.

— Históricamente, la AME se clasificaba en tipos según la edad de inicio de los síntomas y la función motora máxima alcanzada, siendo el tipo I el más frecuente y grave.

— Sin tratamiento, los bebés con AME tipo I generalmente no alcanzan los dos años de edad. Por tanto, la AME constituye un problema de salud grave.

— Tras la introducción de terapias modificadoras de la enfermedad, las personas con AME se clasifican cada vez más en función de sus capacidades motoras funcionales, como “no sentadores”, “sentadores” y “deambuladores”.

2. Existen opciones de tratamiento aceptadas para los pacientes con AME.

— Actualmente hay tres terapias modificadoras de la enfermedad aprobadas y disponibles en Europa.

— Los estudios clínicos de las tres terapias han demostrado que el tratamiento precoz conduce a mejores resultados.

— La evidencia del mundo real publicada, procedente de Alemania y Estados Unidos, refuerza los beneficios de un diagnóstico y tratamiento rápidos de la AME tras el cribado neonatal.

— En conjunto, los ensayos clínicos y los datos del mundo real demuestran que el tratamiento presintomático se asocia a mejores resultados funcionales y puede permitir un desarrollo motor acorde a la edad.

3. Existen Centros adecuados para el diagnóstico y tratamiento de la AME

— En toda Europa existen numerosos centros sanitarios que proporcionan atención de vanguardia a las personas que viven con AME.

4. Existe una fase reconocible latente o pre-sintomática de la AME

— Existe una ventana temporal entre el nacimiento y la aparición de los síntomas. Sin embargo, incluso antes de los primeros síntomas clínicos, puede haberse producido ya daño en las neuronas motoras.

— Esta “ventana de oportunidad” se pierde cuando no existe cribado neonatal.

01. Resumen ejecutivo

5. Existe una prueba de cribado neonatal adecuada para la AME

- Existe una prueba sanguínea fiable para su uso en el cribado neonatal de la AME
- La prueba identifica una delección homocigota del exón 7 de SMN1.
- La sensibilidad estimada es del 95 % y la especificidad es prácticamente del 100 %, lo que significa que los falsos positivos son muy poco probables.
- Se trata de una prueba sencilla, automatizada, de alto rendimiento y bajo coste (aproximadamente 3–5 euros).

6. El cribado neonatal de la AME es aceptable por la población

- Los estudios demuestran que el cribado neonatal de la AME es aceptado por la población general.

7. La historia natural de la AME está adecuadamente comprendida

- Existe información suficiente sobre la historia natural de la AME.
- Dependiendo del tipo, la AME afecta inevitablemente a los niños y provoca un retraso marcado o una interrupción completa del desarrollo neuromuscular en etapas tempranas de la vida.
- Sin diagnóstico y tratamiento precoces, los niños con AME pueden sufrir discapacidades graves, acumulación de comorbilidades o muerte temprana.

8. Existe una política consensuada sobre a quién tratar

- La atención de la AME no se limita únicamente a las terapias modificadoras de la enfermedad (medicamentos para la AME), sino que también incluye la mejor atención de soporte, que abarca tratamientos no farmacológicos.
- La atención de la AME es un proceso de toma de decisiones compartida entre los expertos en AME y los padres del niño o la niña.
- La política más reciente procede del 270.º Taller Internacional del ENMC, que alcanzó un consenso sobre el análisis genético del gen SMN2 en pacientes con AME, celebrado los días 10–12 de marzo de 2023 en Hoofddorp, Países Bajos.

9. El coste de la detección (incluido el diagnóstico) mediante el cribado neonatal de la AME está equilibrado en relación con el gasto sanitario total.

- El cribado neonatal de la AME puede realizarse sin costes elevados, utilizando la muestra de gota de sangre seca que ya se recoge de forma rutinaria en los programas de cribado neonatal.
- El coste del cribado queda compensado frente al coste global de la enfermedad.
- La detección precoz de la AME y el inicio rápido del tratamiento pueden suponer además una ventaja económica para los sistemas sanitarios, junto con una mejora significativa de la calidad de vida de los niños tratados y de sus familias.

10. La detección es un proceso continuo, no una acción puntual.

- Una vez que un programa de cribado neonatal de la AME se ha iniciado en un país, debe ponerse a disposición de todos los bebés nacidos en ese país a partir de ese momento.
- La introducción del cribado neonatal de la AME es una contribución hacia un sistema de atención sanitaria más inclusivo.
- Tras establecer que el cribado neonatal de la AME cumple los criterios de Wilson y Jungner, el documento propone tener en cuenta los siguientes puntos:

11. Propuesta de proceso de cribado neonatal de la AME

- Cada programa debe garantizar que todos los padres reciban información adecuada. En caso de resultado positivo, debe asegurarse la igualdad de acceso al diagnóstico, tratamiento y seguimiento a largo plazo.
- Todos los profesionales sanitarios implicados deben haber recibido la formación adecuada para desempeñar sus funciones en el programa de cribado neonatal.
- La participación en un programa de cribado neonatal de AME debe ser voluntaria. Los padres deben tener derecho a no participar.
- Se dispone de una prueba de cribado fiable, sin necesidad de tomar muestras de sangre adicionales.

01. Resumen ejecutivo

12. El cribado neonatal de AME un requisito ético

- Al debatir las ventajas y los posibles inconvenientes del diagnóstico precoz de la AME, queda claro que las ventajas del cribado precoz superan a los inconvenientes.
- El diagnóstico temprano no puede ser un privilegio reservado a familias informadas o con recursos: debe ofrecerse a todos los recién nacidos.
- Los bebés tienen derecho a ser diagnosticados lo antes posible según lo estipulado en la Convención de la ONU sobre los Derechos del Niño.

13. Economía de la salud

- Las intervenciones para enfermedades raras reciben una dotación económica creciente.
- La disposición a pagar es, de media, mayor en estas intervenciones, especialmente cuando el cribado permite optimizar el tratamiento.
- Con tratamientos disponibles, múltiples análisis han demostrado la rentabilidad del cribado neonatal para AME.

14. Situación del cribado neonatal en Europa

- En Europa persisten desigualdades: algunos bebés tienen acceso al cribado y otros no.
- Programas nacionales de cribado neonatal para AME funcionan en gran parte de Europa; a fecha del 8 de agosto de 2024, el 72% de los recién nacidos tienen acceso al cribado.
- Mapa actualizado :-
www.sma-screening-alliance.org/map.

15. Experiencias fuera de Europa

- Estados Unidos lleva ventaja en la implantación del cribado neonatal para AME.
- El 50 % de los estados de EE.UU. ya realizan pruebas de detección de la AME.
- En la actualidad, el 100% de los bebés nacidos en EE.UU. son sometidos a pruebas de detección de la AME.
- Australia ha introducido la NBS para la AME a nivel nacional.
- En Taiwán, todos los recién nacidos son sometidos a pruebas de detección de la AME.

La Alianza Europea para el Cribado Neonatal en Atrofia Muscular Espinal exige que, para 2025, todos los países europeos incluyan una prueba de AME en sus programas de cribado neonatal.



02

Llamada a la acción

Recomendaciones del Comité Directivo de la Alianza

Llamamiento a la acción

Recomendaciones del Comité Directivo de la Alianza

En 2021, se inició un Llamamiento a la Acción por parte de la Alianza Europea para el Cribado Neonatal en Atrofia Muscular Espinal (AME), una iniciativa multiactor liderada por SMA Europe e.V.. A medida que nos acercamos al inicio de 2025, la Alianza se enorgullece de los cambios realizados en los programas de cribado neonatal en toda Europa para incluir la AME.

Las aspiraciones de la **Alianza Europea para el Cribado Neonatal en AME** están alineadas con los objetivos de incidencia política de otros actores clave del ecosistema en relación con el cribado neonatal:

— **Tenemos en cuenta la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño**, ratificada por todos los Estados miembros de UNICEF, que obliga a los gobiernos a garantizar una atención sanitaria óptima para todos los niños.

— **Reconocemos el compromiso de la Unión Europea de lograr la Cobertura Sanitaria Universal en su territorio para 2030.**

— **Reconocemos las iniciativas para la detección precoz de enfermedades hereditarias graves**, promovidas por EURORDIS – Rare Diseases Europe (EURORDIS, 2021), así como el llamamiento a la acción de la iniciativa Screen4Rare (IPOPI, 2020) y otros consorcios académicos y de pacientes.

— **Consideramos que los programas de cribado neonatal en Europa cubren un número muy diferente de enfermedades según el país o incluso la región.**

— **Destacamos la abrumadora evidencia** que confirma que la AME cumple los criterios de la OMS para ser incluida en los programas de cribado neonatal, a fin de garantizar un diagnóstico y un tratamiento tempranos. Para la gran mayoría de las personas que viven con AME, el diagnóstico precoz puede prevenir una discapacidad grave y la muerte en la infancia.

— **Nos oponemos firmemente a la desigualdad de acceso** al cribado neonatal de AME para los bebés nacidos en Europa.

— Reconocemos que esta falta de acceso contradice la política de la Unión Europea de garantizar **igualdad de acceso a la atención sanitaria.**

— **Expresamos nuestra disposición a colaborar con todas las partes interesadas** para garantizar una mejor atención sanitaria para los niños nacidos con AME en Europa, ahora.

La Alianza insta a los responsables políticos de toda la UE a tomar medidas para hacer realidad las aspiraciones de la Alianza Europea para el Cribado Neonatal en Atrofia Muscular Espinal.

“No hay más tiempo que perder para los bebés nacidos con AME: exigimos programas de cribado neonatal para la AME en todos los países europeos a más tarde en 2025”

02. Llamada a la

Llamamiento a la acción para los responsables políticos de la UE

1. Coordinar el intercambio de conocimientos y buenas prácticas sobre cribado neonatal en AME y otras enfermedades raras elegibles, incluyendo aprendizajes pilotos y programas nacionales.

Aunque reconocemos que los Estados miembros son responsables del acceso sanitario, entendemos el principio de subsidiariedad como un mandato para que la UE fomente el acceso equitativo.

2. Solicitamos que la Comisión Europea apoye financiera y organizativamente un metaanálisis de los resultados de los programas de cribado neonatal de AME e identifique los aprendizajes clave para ayudar a los Estados miembros que aún no han implementado el cribado nacional.

3. Pedimos a la Comisión Europea recopilar aprendizajes clave, entre ellos :

—Evidencias y datos de historia natural sobre la eficacia del cribado neonatal en AME.

—Criterios y mecanismos para ampliar el número de enfermedades en los paneles.

—Estrategias de implementación para expandir programas existentes.

—Procedimientos y procesos de cribado adecuados.

—Requisitos de formación y comunicación para profesionales sanitarios y familias.

4. El cribado neonatal en enfermedades raras, incluyendo AME, es un instrumento esencial para garantizar igualdad en diagnóstico y tratamiento.

Por ello pedimos a la Comisión Europea y a otros actores supervisar y apoyar todas las medidas que mejoren el cribado neonatal para AME.

5. Abogamos porque las instituciones europeas desarrollen una lista de enfermedades recomendadas para el cribado al nacer, incluyendo AME, y apoyen a los países en su implementación.

02. Llamada a la acción

Llamamiento a la acción para responsables políticos a nivel nacional (donde AME aún no está incluida)

1. Instamos a las autoridades nacionales a incluir AME inmediatamente en la lista de enfermedades elegibles para el cribado neonatal.

La AME cumple claramente los criterios de Wilson y Jungner; el diagnóstico temprano puede prevenir la muerte temprana y cambiar significativamente el curso de la enfermedad.

2. Solicitamos a los gobiernos y parlamentos nacionales asegurar financiación suficiente para el cribado neonatal de AME y su implementación rápida y sostenible en los programas existentes.

3. Animamos a las autoridades a aprovechar la experiencia de otros países europeos con programas ya en marcha y utilizar el apoyo proporcionado por la UE para reducir barreras.

4. Las organizaciones nacionales de pacientes con AME desempeñan un papel crucial en ofrecer información, apoyo y orientación a las familias durante la implementación.

Instamos a los parlamentos a apoyar sus esfuerzos de incidencia para incluir AME en el cribado neonatal.

En los países donde el cribado de AME no es estándar y disponible a nivel nacional, la Alianza Europea exige que los gobiernos incluyan inmediatamente una prueba de AME para todos los recién nacidos.

No hay tiempo que perder para que los bebés reciban el tratamiento adecuado.

La Alianza hace un llamamiento a los responsables políticos europeos para implementar este servicio esencial sin más demora.

La Alianza Europea para el Cribado Neonatal de la AME y este Libro Blanco pueden servir de inspiración a otros países fuera de Europa y a otras áreas de enfermedad más allá de la atrofia muscular espinal.

03

Autores y proceso de escritura

Este Libro Blanco fue iniciado por la Alianza Europea para el Cribado Neonatal en Atrofia Muscular Espinal, una iniciativa de múltiples partes interesadas liderada por SMA Europe e.V., una organización paraguas europea de organizaciones nacionales de pacientes e investigadores centradas en la atrofia muscular espinal. El objetivo de este documento es informar sobre un diálogo sistemático en los sistemas sanitarios europeos, para ayudar a fomentar la introducción del cribado neonatal de AME para todos los niños de Europa. El Libro Blanco resume las principales razones para introducir el cribado neonatal de la AME.

El Libro Blanco inicial (2021) fue redactado por un Comité Directivo de múltiples partes interesadas, con aportaciones de otros expertos y con admedicum actuando como secretaria de la Alianza, bajo el liderazgo de SMA Europe e.V., la organización paraguas de las organizaciones europeas de pacientes de AME. El Libro Blanco **recibió asesoramiento científico independiente y fue redactado y revisado por un panel asesor científico multiprofesional** que incluía a la Dra. Raquel Yahyaoui, la Dra. Nathalie Goemans y el Dr. Eduardo Tizzano. El capítulo sobre la propuesta del proceso SBS NBS fue escrito por la Dra. Raquel Yahyaoui. El capítulo sobre economía sanitaria fue escrito por el Dr. Cornelis Boersma y el Dr. Maarten Postma.

SMA Europe e.V. decidió actualizar el Libro Blanco para incluir los datos adicionales disponibles en la actualidad sobre los beneficios del diagnóstico precoz que permite el tratamiento oportuno de la AME en términos de resultados y pronóstico a largo plazo de los niños nacidos con AME. También había el objetivo de compartir la historia de la Alianza SMA Europe NBS, incluyendo su misión y objetivos. La historia de la Alianza SMA Europe NBS y sus logros podrían ser relevantes para inspirar la defensa en otras zonas geográficas y en otras áreas de la enfermedad.

El Libro Blanco actualizado (2024) se redactó de nuevo bajo la dirección de SMA Europe e.V., la organización que agrupa a las organizaciones europeas de pacientes de AME. Una vez más, el Libro Blanco **recibió asesoramiento científico independiente y fue redactado y revisado por un panel asesor científico multiprofesional** que incluía al Dr. Eduardo Tizzano, la Dra. Liesbeth de Waele y la Dra. Monika Gos.

El proceso de redacción y difusión contó con el apoyo financiero de un grupo de financiación de múltiples partes interesadas, respetando plenamente los principios de independencia y transparencia.

Secretaría:

—**Para la versión 1:** admedicum Business for Patients (Dr. Andreas Reimann, Robert Pleticha, Dra. Meike Neukirchen), Colonia, Alemania y Barcelona, España.

—**Para la versión 2:** 161 Consulting Ltd (Michelle Levene, Londres, Reino Unido).

Este Libro Blanco actualizado ha sido patrocinado por subvenciones educativas sin restricciones de Biogen, Novartis Gene Therapies, Roche, Revvity, LaCAR MDX Technologies, Asuragen, Scholar Rock e ImmunoIVD..

04

Introducción

04 Introducción

La atrofia muscular espinal, AME, es una enfermedad genética neuromuscular poco frecuente que provoca atrofia muscular progresiva y debilidad progresiva de los músculos.

Como consecuencia, la AME afecta a la capacidad de gatear y caminar; al movimiento de brazos, manos, cabeza y cuello; y también a funciones esenciales como la respiración y la deglución.

La experiencia cotidiana de las personas que viven con AME está marcada por complicaciones secundarias, como problemas respiratorios, nutricionales, ortopédicos y limitaciones funcionales.

Existen diferentes formas de AME y un amplio espectro en cuanto a la gravedad con la que afectan a niños y adultos.

La forma más común de la enfermedad se conoce como AME 5q, debido a su causa genética. La **AME 5q** es una enfermedad rara grave que tiene un fuerte impacto en las personas afectadas y sus familias. A pesar de ser una enfermedad poco frecuente, **si no se trata, la AME es la principal causa genética de muerte en lactantes** (Farrar, 2015). Es una enfermedad que supone un reto importante para los sistemas sanitarios europeos.

Antes de la aparición de tratamientos modificadores de la enfermedad, el abordaje clínico se centraba en el **manejo de los síntomas**, tratando de frenar la pérdida de función motora, mantener la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

Hasta hace muy poco no existía ningún tratamiento capaz de modificar la enfermedad. En 2017 se aprobó la primera terapia modificadora. Actualmente existen **tres terapias modificadoras de la enfermedad** que han demostrado ser seguras y eficaces para la AME y que, por tanto, están aprobadas para su uso.

Los estudios clínicos y los datos de vida real indican que **la detección y el tratamiento precoces son fundamentales**, ya que mejoran de manera notable la eficacia de las terapias disponibles. La magnitud del beneficio depende del momento del diagnóstico y del inicio del tratamiento. El cribado neonatal es la mejor forma de obtener un diagnóstico genético y clínico temprano y garantizar que todos los niños con AME tengan la mejor oportunidad posible de enfrentar la enfermedad.

La Unión Europea no tiene competencias directas sobre los programas de cribado neonatal. Cada Estado miembro debe elaborar su propio expediente para añadir la AME al panel de enfermedades que se incluyen en su programa nacional de cribado. Desde la publicación del primer Libro Blanco, muchos países europeos han tomado medidas para evaluar, aprobar e implementar la AME en sus programas de cribado neonatal.

SMA Europe considera que este documento ha ayudado a facilitar este proceso y ha servido de apoyo a las organizaciones de pacientes en sus acciones de incidencia política.

De forma específica, **SMA Europe creó la Alianza en diciembre de 2020**, cuando solo existía un programa piloto de cribado neonatal en dos estados federados de Alemania (Baviera y Renania del Norte-Westfalia). Ahora, **en noviembre de 2024, el 72 % de los niños de Europa ampliada** son cribados al nacer para la AME (incluyendo los tres países del Cáucaso Sur, Rusia y Turquía). En la Unión Europea, el porcentaje es del **64 %**.

A fecha de redacción (noviembre de 2024), no todos los niños nacidos en Europa tienen acceso al cribado neonatal para AME. SMA Europe y las organizaciones nacionales de pacientes muestran una creciente frustración por esta situación.

La introducción del cribado neonatal para AME requiere un proceso bien planificado que tenga en cuenta el **contexto médico, ético, social y económico**. Este Libro Blanco ofrece información basada en la evidencia sobre estos aspectos para apoyar la toma de decisiones y la implementación.

La introducción del
cribado neonatal para
AME requiere un proceso
reflexivo y estructurado
que considere los aspectos
médicos, éticos, sociales y
económicos.

05

Cómo y por qué la AME cumple los criterios para el cribado neonatal

Cómo y por qué la AME cumple los criterios para el cribado neonatal

Cuando un sistema sanitario evalúa si debe ofrecer un cribado neonatal para una enfermedad concreta, los criterios principales que se consideran son:

- la gravedad de la enfermedad,
- la importancia del diagnóstico precoz,
- la existencia de una intervención terapéutica con un perfil riesgo/beneficio aceptable,
- y la precisión de la metodología de cribado.

Tras una publicación fundamental de hace más de 50 años (Wilson, 1968), los **10 principios de Wilson y Jungner** se han convertido en el punto de partida para valorar si una enfermedad debe incluirse en un panel de cribado. En las siguientes secciones se revisan estos **10 principios** aplicados al cribado neonatal de AME.

5.1 La AME es un importante problema de salud

RESUMEN

- La AME 5q es una enfermedad genética rara con una incidencia en Europa de 1 por cada 10.000 nacidos vivos.
- Históricamente, la AME se clasificaba en tipos, según la edad de aparición de los síntomas y la función motora máxima alcanzada, siendo el tipo I el más común y el más grave.
- Sin tratamiento, los bebés con AME Tipo I no suelen alcanzar los dos años de edad. La AME es, por tanto, un importante problema de salud.
- Tras la introducción de terapias modificadoras de la enfermedad, las personas con AME se clasifican según sus capacidades motoras funcionales, como “no sentadores”, “sentadores” y “caminadores”.

La AME es el segundo trastorno genético más común en la población pediátrica después de la fibrosis quística, con una incidencia global de 1 por cada 10.000 nacidos vivos (Verhaart, 2017). Antes de la disponibilidad de terapias modificadoras de la enfermedad, la AME era la causa genética más común de mortalidad infantil (Dangouloff T., 2019). En 2015, se informó de que la AME era la principal causa genética de muerte en lactantes (Farrar, 2015).

Esta afección neuromuscular es un trastorno autosómico recesivo causado por variantes patogénicas en el gen de la neurona motora de supervivencia 1 (SMN1), localizado en el cromosoma 5q13, que da lugar a niveles muy bajos de

de la proteína motoneurona de supervivencia (SMN). SMN es una proteína de expresión ubicua, crítica para el ensamblaje de snRNP (proteína ribonuclear nuclear pequeña) y el procesamiento de ARNm. La proteína SMN se encuentra abundantemente en los axones de las neuronas motoras, donde cumple otras funciones, incluido el transporte de ARNm (Kolb S. J., 2011) (Singh, 2017). La falta de proteína SMN provocará la pérdida de neuronas motoras, induciendo una debilidad y atrofia muscular progresiva, afectando a los músculos bulbares, esqueléticos y respiratorios. Los síntomas clínicos abarcan una amplia gama de gravedad, pero los aspectos comunes son pérdida de fuerza, dificultad para respirar, problemas generales de movilidad y problemas para tragar.

05. Cómo y por qué la AME cumple los criterios para el cribado neonatal

Esta proteína SMN está codificada por dos genes denominados Survival Motor Neuron 1 y Survival Motor Neuron2 (SMN1 y SMN2), ambos localizados en el cromosoma 5. Estos genes son casi idénticos. La ausencia homocigota del exón 7 de SMN1 es la causa de la enfermedad en la mayoría (95%) de los pacientes con AME, mientras que una mutación heterocigota en un alelo y otras variantes deletéreas en el otro es la causa en los casos restantes (Alías, 2009). Tanto SMN1 como SMN2 contienen 8 exones y son 99% homólogos en secuencia. Sólo difieren en cinco nucleótidos y producen una proteína casi idéntica, la proteína SMN. Las diferencias radican en los exones 7 y 8, y en los intrones 6 y 7. Sin embargo, sólo una diferencia entre la proteína SMN1 y SMN2 es funcionalmente importante: una transición silenciosa en el exón 7, en el gen SMN2, que interrumpe un potenciador de empalme exónico (ESE) y crea un nuevo silenciador de empalme exónico (ESS). Esta sustitución (de C a T) hace que el exón 7 quede excluido de la mayoría de los transcritos de SMN2, lo que da lugar a la producción de una proteína SMN trunca que es inestable in vivo y se degrada rápidamente (Feng, 2017). Se estima que solo alrededor del 10% de la proteína SMN producida a partir de SMN2 es funcional (Calucho M. B., 2018) (Vitte, 2007).

Se ha asociado un mayor número de copias de SMN2 con una evolución más leve de la enfermedad en pacientes con AME. Sin embargo, la correlación no es absoluta y se observan discrepancias. Varios escollos técnicos y variaciones biológicas interindividuales explican las discrepancias notificadas en la estimación del número de copias de SMN2 y el establecimiento de correlaciones fenotipo-gen-otipo (Calucho M. B., 2018). Así, en algunos pacientes, la información del número de copias de SMN2 por sí sola puede ser insuficiente para correlacionar con el fenotipo observado (Cuscó, 2020).

La AME es una enfermedad única con un continuo de gravedad. Si no se trata, la mayoría de los niños diagnosticados de AME no sobreviven más de 2 años (Kolb SJ, 2015). Los tratamientos terapéuticos modificadores de la enfermedad para la AME han provocado un cambio de paradigma: las perspectivas para los bebés nacidos con AME se han transformado.

Históricamente, la AME se clasificaba en cuatro tipos diferentes en función de la edad de aparición y del hito motor alcanzado (D'Amico, 2011), reflejando la observación en pacientes no tratados de que la enfermedad es más grave cuando los síntomas se manifiestan a una edad temprana y la observación de que la enfermedad es menos grave cuando los primeros síntomas se manifiestan más tarde en la vida.

La clasificación histórica de la AME no tratada se presenta visualmente en la Figura 1, y puede resumirse como sigue:

— La AME Tipo I es la más común (aproximadamente el 50 % de los casos de AME) y es un tipo grave de AME. Los bebés presentan síntomas antes de los 6 meses de edad, típicamente hipotonía y debilidad, parálisis flácida simétrica y a menudo sin control de la cabeza (D'Amico, 2011). Las complicaciones en la deglución y la respiración conducen a una muerte temprana (Wang, 2007). Desde el punto de vista de la función motora, las personas con AME Tipo I nunca se sientan.

— Algunas publicaciones clínicas describen una subdivisión del Tipo I, denominada AME Tipo 0. La AME Tipo 0 es la forma más grave (congénita) de AME, en la que hay síntomas significativos perceptibles al nacer.

— La AME Tipo II representa aproximadamente el 20% de los casos, con un inicio típico de los síntomas entre los 6 y los 18 meses. Desde el punto de vista motor, las personas con AME Tipo II se sientan de forma independiente, pero nunca se ponen de pie ni caminan.

— La AME Tipo III presenta síntomas a partir de los 18 meses. Pueden caminar de forma independiente, pero perderán esta capacidad más adelante si no reciben tratamiento.

— La AME Tipo IV denota una enfermedad más leve, con aparición tardía de los síntomas (hasta los 30 años de edad).

Los tratamientos modificadores de la enfermedad para la AME han provocado un cambio de paradigma: las perspectivas de los niños nacidos con AME se han transformado.

05. Cómo y por qué la AME cumple los criterios para el cribado neonatal

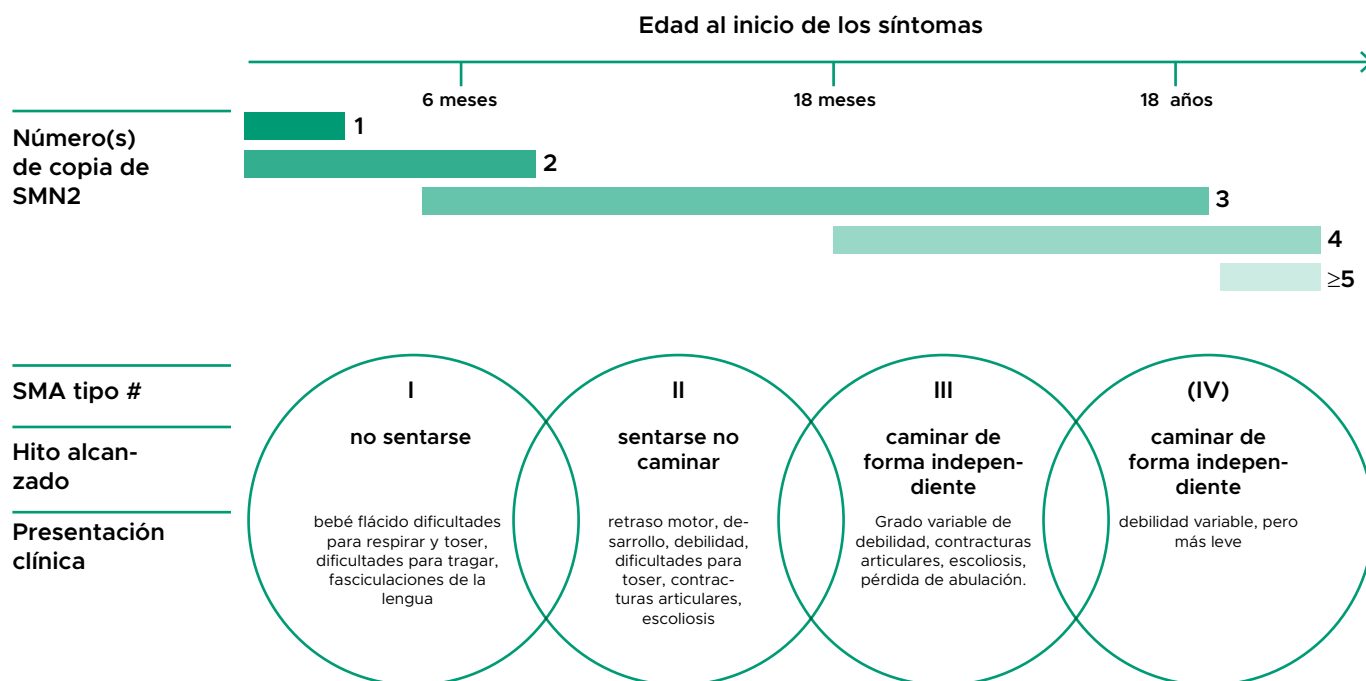


Figure 1 Clasificación clínica de los subtipos de AME según la edad de inicio, los hitos alcanzados y la presentación clínica. Se muestran los números de copias de SMN2 típicamente asociados. (Schorling D. C., 2020)

Todas las personas que viven con AME tienen la común evolución de la progresión de la enfermedad y, por tanto, deterioro funcional, si no se trata la enfermedad.

La situación anterior se refiere a la AME antes de que se dispusiera de terapias modificadoras de la enfermedad.

Tras la introducción de las terapias modificadoras de la enfermedad, se ha producido un cambio notable en la enfermedad. Las personas que viven con AME y son tratadas con terapias modificadoras de la enfermedad a una edad temprana tienen una enfermedad diferente, más leve. Esto ha justificado un cambio en la clasificación de la AME. Más comúnmente, las personas que viven con AME están siendo clasificadas según su capacidad motora funcional, como “no sentadores”, “sentadores” y “caminadores” (Pierzchlewicz K, 2021) que luego informa las recomendaciones para el estándar de atención para las personas que viven con AME (Mercuri, 2018)..

Todas las personas que viven con AME tienen en común la evolución de la progresión de la enfermedad y, por tanto, el deterioro funcional, si no se trata la enfermedad.

5.2 Existen opciones de tratamiento para los pacientes con AME

RESUMEN

— Tres terapias modificadoras de la enfermedad para la AME están aprobadas y disponibles en Europa.

Aunque el tratamiento sintomático y el seguimiento de la AME mejoraron en el pasado (Oskoui, 2007), históricamente no había terapias modificadoras de la enfermedad disponibles para tratar la causa subyacente de la enfermedad. Esto cambió con la autorización europea de tratamientos modificadores de la enfermedad para la AME entre 2017 y 2021.

En la actualidad existen tres tratamientos modificadores de la enfermedad aprobados y disponibles para los pacientes con atrofia muscular espinal. Las tres terapias modificadoras de la enfermedad se dirigen a la causa subyacente del trastorno genético aumentando la cantidad de proteína SMN de longitud completa en las neuronas motoras, lo que impide que se produzcan más daños en las neuronas motoras.

Las terapias modificadoras de la enfermedad para la AME son las siguientes:

— Nusinersen (Spinraza®), desarrollado por Biogen, fue el primer fármaco para la atrofia muscular espinal aprobado en la Unión Europea (mayo de 2017). Se trata de un oligonucleótido antisentido dirigido al exón 7 del gen SMN2, que aumenta la producción de proteína SMN funcional de longitud completa. El fármaco se administra por vía intratecal, con 4 dosis de carga (los días 0, 14, 28 y 63) seguidas de dosis de mantenimiento cada 4 meses.

— Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®), desarrollado por Novartis Gene Therapies, fue aprobado en la Unión Europea en mayo de 2020. Se trata de una terapia génica única diseñada para abordar la causa genética de la enfermedad mediante la sustitución de la función del gen SMN1 que falta o no funciona. Se administra una sola vez por vía intravenosa.(IV), Zolgensma introduce una nueva copia funcional del gen SMN1 en las células del paciente.

— Risdiplam (Evrysdi®), desarrollado por Roche en colaboración con la Fundación AME y PTC Therapeutics, fue aprobado en la Unión Europea en marzo de 2021. Este fármaco aumenta y mantiene la producción de proteína SMN plenamente funcional en todo el sistema nervioso central y los tejidos periféricos a través del gen SMN2. Risdiplam se administra por vía oral y diariamente, lo que permite el tratamiento en casa.

5.3 El tratamiento precoz produce mejores resultados: estudios clínicos

RESUMEN

— Clínica Estudios clínicos en todos tres modificadores de la enfermedad terapias modificadoras de la enfermedad han demostrado que un tratamiento más precoz conlleva mejores resultados.

Los estudios de historia natural indican que, sin un tratamiento modificador de la enfermedad, los niños con AME Tipo 1 no podrían alcanzar dichos hitos, ni vivirían normalmente más allá de los dos años. Todos los ensayos clínicos de AME muestran que cuanto antes se inicie el tratamiento, mejor será el resultado para el paciente (Dangouloff T., 2019). Esto es cierto para los tres tratamientos modificadores de la enfermedad para la AME.

El consenso de los expertos en AME en el 244º taller internacional de la ENMC sobre cribado neonatal en AME destaca de forma inequívoca la necesidad de que los recién nacidos cribado porque la eficacia de los

nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad en la AME es mejor en los pacientes presintomáticos que en los postsintomáticos (Dangouloff T, 2020).

Los resultados de los ensayos clínicos de los tres tratamientos modificadores de la enfermedad muestran el significativo impacto positivo del tratamiento presintomático. Los ensayos relevantes son NURTURE para Spinraza (De Vivo, 2019), SPRINT para Zolgensma notificado en 2 pacientes con copia de SMN2 (Strauss, 2022) y en 3 pacientes con copia de SMN2 (Strauss KA, 2022) y RAINBOWFISH para Evrysdi (Finkel R. F., 2023)..

NURTURE Seguimiento a largo plazo del nusinersén iniciado en 25 lactantes en la fase presintomática de la AME^a

El ensayo NURTURE de Biogen en lactantes presintomáticos con dos o tres copias de SMN2 mostró un claro beneficio del tratamiento con nusinersén, en comparación con el ensayo ENDEAR, que analizó los efectos de nusinersén en lactantes sintomáticos precoces, análisis limitado a lactantes con 2 copias de SMN2 (IQWIG, 2020). El análisis provisional NURTURE realizado en marzo de 2019 sobre los datos obtenidos de 25 niños, reveló que todos los niños estaban vivos,

habían superado la edad prevista de inicio de los síntomas de AME Tipo I y II y no requerían ventilación permanente (De Vivo, 2019).

Después de ~5 años, todos los niños alcanzaron hitos motores previamente inalcanzables, muchos de ellos dentro de los plazos normales de desarrollo, lo que subraya el valor del diagnóstico precoz y el inicio temprano de nusinersén (Crawford, 2023).

Los resultados del estudio NURTURE, en curso, demuestran un beneficio continuado y un perfil de seguridad favorable durante ~5 años tras el inicio precoz del tratamiento con nusinersén en niños con 2 ó 3 copias de SMN2 en la fase presintomática de la AME.^b

Los niños alcanzaron logros motores antes inalcanzables hitos, muchos dentro del desarrollo normal plazos.¹

Los análisis de subgrupos sugieren la inclusión/exclusión Al interpretar los datos de los ensayos de AME presintomática deben tenerse en cuenta los criterios y las características basales.

^a Corte de datos: 15 de febrero de 2021. *Seguimiento medio (intervalo) de 4,9 (3,9-5,7) años.

¹ Grupo de estudio multicéntrico de referencia sobre el crecimiento de la Organización Mundial de la Salud. Acta Paediatr Suppl. 2006;450:86-95.

^{*} Nusinersén fue bien tolerado; su perfil de seguridad favorable se mantiene sin cambios durante ~5 años.^(b)

HITOS MOTORES

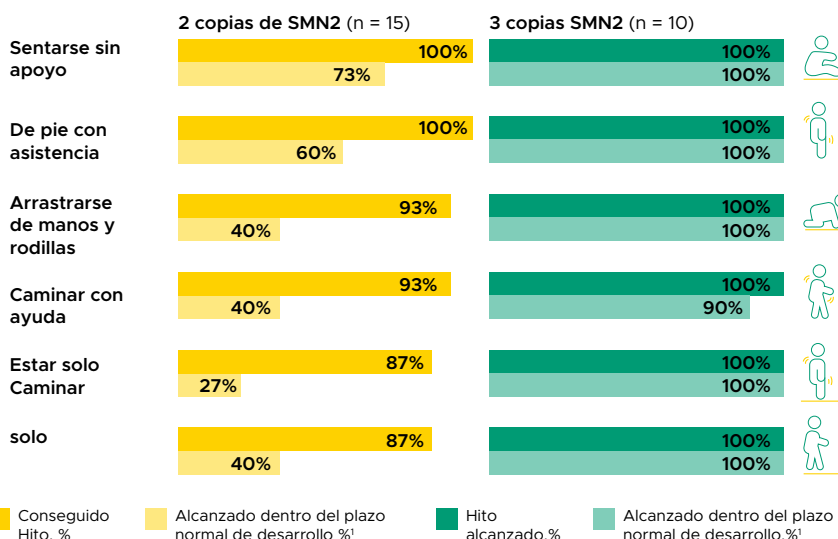


Figure 2 Gráfico de la lectura a 5 años del ensayo NURTURE de nusinersén en AME presintomática (Crawford, 2023)

05. Cómo y por qué la AME cumple los criterios para el cribado neonatal

SPR1NT

En el estudio SPR1NT, los lactantes tratados presintómicamente con Zolgensma alcanzaron hitos motores tempranos y apropiados para su edad, y no requirieron soporte ventilatorio ni alimentación enteral (Strauss, 2022).

Los pacientes del estudio SPR1NT tuvieron la opción de inscribirse en el LT-002, un estudio abierto de seguimiento de 15 años de duración. estudio. 25

pacientes del ensayo SPR1NT se inscribieron en el LT-001. En mayo de 2022, todos los pacientes del estudio SPR1NT estaban vivos y ninguno requería ventilación permanente. El tiempo medio transcurrido desde el tratamiento fue de 3,5 (rango 2,9-4,1) años y 3,2 (rango 2,8-3,7) años para los pacientes con 2 y 3 copias de SMN2, respectivamente (Datos en archivo. Novartis Gene Therapies, Inc. 2023).

Pacientes lograron y mantuvieron todos los hitos motores evaluados en el estudio presintomático SPR1NT ⁹

Los cuatro pacientes que no lograron caminar solos en el estudio SPR1NT alcanzaron este hito durante el LT-002 (a fecha de mayo de 2022)⁽⁹⁾.

2 de estos 4 pacientes habían recibido otro tratamiento complementario durante la LT-002 (1 de estos 2 pacientes consiguió caminar solo antes de recibir el tratamiento complementario)^(9,a,b)

- a La adición se definió como el tratamiento con cualquier otra terapia modificadora de la enfermedad⁽⁹⁾.
- b En el seguimiento a largo plazo se alcanzaron algunos hitos después del tratamiento complementario. Gatea (2/4); tira para ponerse de pie (2/3); camina con ayuda (1/2), se mantiene de pie solo (1/3), camina solo (1/4).⁹

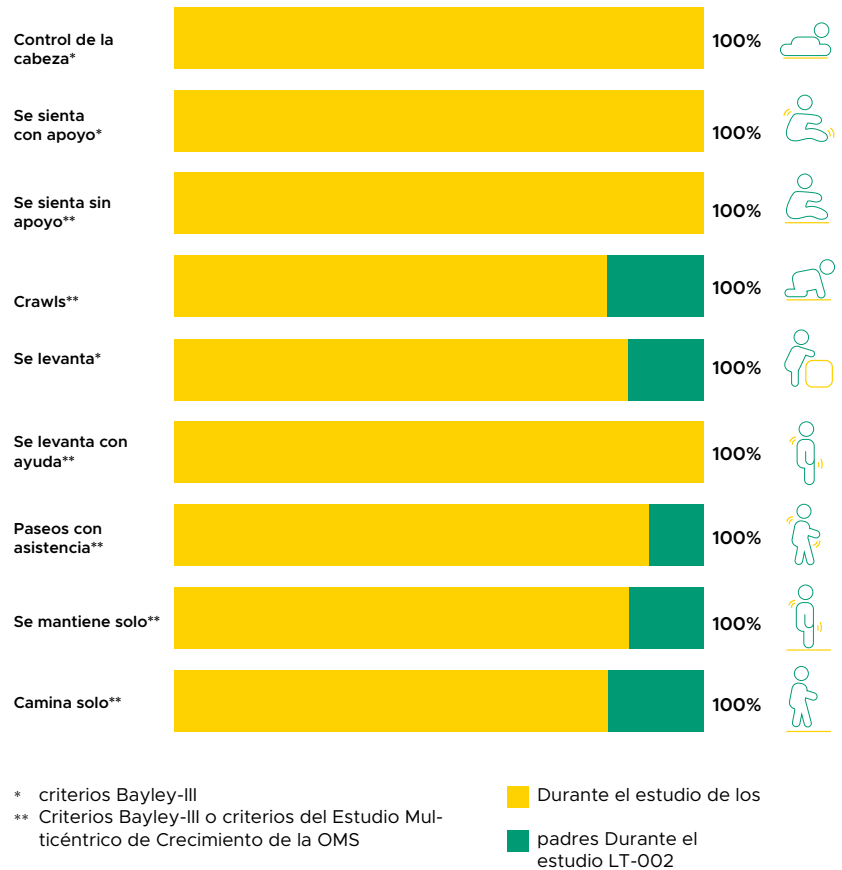


Figure 3 Los lactantes tratados presintómicamente en el estudio de padres SPR1NT fueron invitados a inscribirse en el LT-002. Los 25 pacientes del LT-002 alcanzaron los nueve hitos motores evaluados, ya fuera durante el estudio principal o durante el estudio LT-002 (Datos archivados. Novartis Gene Therapies, Inc. 2023).

RAINBOWFISH

RAINBOWFISH (NCT03779334) es un estudio abierto, de un solo brazo y multicéntrico que evalúa la eficacia, seguridad y farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) de risdiplam en lactantes con diagnóstico genético y presintomático espinal muscular (AME) desde el nacimiento hasta las 6 semanas de edad (en la primera

dosis), independientemente del número de copias de SMN2. En 2023 se publicó un análisis preliminar (Finkel R. F., 2023) y cabe esperar nuevas publicaciones del estudio.

5.4 Un tratamiento precoz produce mejores resultados: datos reales

RESUMEN

— Las pruebas publicadas, procedentes de Alemania y EE.UU., refuerzan los beneficios de un diagnóstico y tratamiento urgentes de la AME tras el cribado neonatal.

Las pruebas reales publicadas apoyan los beneficios del diagnóstico precoz de la AME a través del cribado neonatal.

Alemania

Los bebés nacidos en 2 estados federales de Alemania fueron sometidos a cribado en un proyecto piloto de cribado neonatal para AME. A los bebés de la cohorte de “exposición a AME NBS” se les diagnosticó AME de forma precoz, ya que el proyecto piloto de cribado neonatal de AME aceleró su diagnóstico.

La cohorte de “exposición a AME NBS” se comparó con otros pacientes con AME que fueron diagnosticados después de la aparición de los síntomas clínicos, centrándose en los resultados clínicamente relevantes.

Los datos de resultados clínicamente relevantes se tomaron del registro SMARTCARE. El registro SMARTCARE incluye datos de 70 centros participantes de Alemania, Austria y Suiza. El análisis de datos se realizó para pacientes con un seguimiento mínimo de 18 meses. Todos los pacientes recibieron atención estándar en el mismo sistema sanitario.

Este estudio no aleatorizado realizado en Alemania pudo comparar datos reales de dos cohortes: (1) de personas que viven con AME diagnosticada precozmente, más allá del cribado neonatal de AME en un proyecto piloto, y (2) de personas que viven con AME diagnosticada más allá de la aparición de los síntomas clínicos antes de que se implantara el cribado neonatal de AME en Alemania.

Se incluyeron en el análisis 234 niños: 44 (18,8%) en la cohorte de cribado neonatal y 190 niños (81,2%) en la cohorte de aparición de síntomas clínicos. La edad media (DE) al inicio del tratamiento con uno de los fármacos modificadores de la enfermedad aprobados fue de 1,3 (2,2) meses en la cohorte de cribado neonatal y de 1,3 (2,3) meses en la cohorte de cribado neonatal.

10,7 (9,1) meses en el inicio de los síntomas clínicos. En la cohorte de cribado de recién nacidos, 40 de 44 niños (90,9%) adquirieron la capacidad de sentarse de forma independiente, frente a 141 de 190 (74,2%) en la cohorte de aparición de síntomas clínicos. En cuanto a la deambulación independiente, la proporción fue de 28 de 40 (63,6%) frente a 28 de 190 (14,7%).

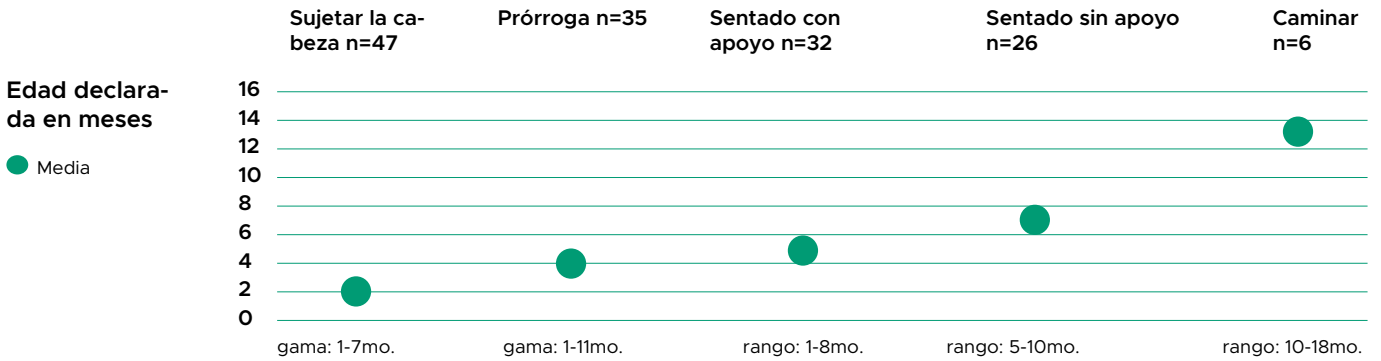
Este ensayo no aleatorizado demostró la eficacia del cribado de recién nacidos con AME en el mundo real. Los resultados funcionales y, por tanto, la respuesta al tratamiento fueron significativamente mejores en la cohorte de cribado neonatal en comparación con el grupo sin cribado clínico de aparición de síntomas. Los autores concluyen que los resultados funcionales y la respuesta al tratamiento son significativamente mejores en la cohorte de cribado neonatal en comparación con el grupo sin cribado de aparición de síntomas clínicos (Schwartz, 2024).

Estados Unidos de América

En EE.UU., se llevó a cabo un análisis transversal utilizando datos extraídos de cuatro bases de datos de Cure SMA. En el Registro NBS, una base de datos de padres/cuidadores recopilada a través de una encuesta en línea con más de 65 individuos identificados por NBS, la mediana de las edades en las que se alcanzaron los hitos estaba dentro de los rangos normales de desarrollo publicados.

05. Cómo y por qué la AME cumple los criterios para el cribado neonatal

Informe de los padres/cuidadores



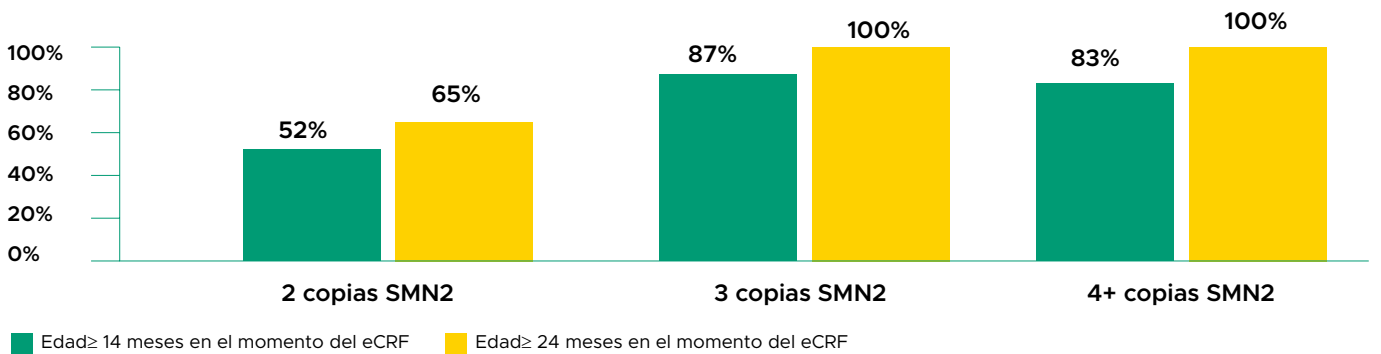
Distribución del número de copias de SMN2



Nota: n=35 que informaron de la edad a la que el individuo consiguió “rodar de la espalda al estómago” o “rodar del estómago a la espalda”. Se utilizó la edad mínima de ambas.

Figure 4 Mediana de edad, en meses, de los bebés diagnosticados de AME según la NBS en EE.UU. Fuente: Registro NBS (NBSR): una base de datos de padres/cuidadores recopilada y mantenida por Cure SMA (Whitmire S., 2023, 28-30 de junio).

Informe clínico



Nota: la cumplimentación del eCRF se basa en la información de la historia clínica en el momento del envío y puede estar obsoleta. El estado funcional más reciente tenía una respuesta “SELECCIONE UNO”. No se incluyeron en este análisis dos personas cuyo estado funcional actual era “de pie de forma independiente” porque no se sabía con certeza si también podían caminar con ayuda.

Figure 5 Logro de la marcha asistida o no asistida en bebés diagnosticados de AME tras el ECN en EE.UU. Fuente: Registro de Datos Clínicos (CDR): una base de datos gestionada por el IRB compuesta por datos procedentes de EMR vinculados a CRF electrónicos introducidos por el médico, N=87 (Whitmire S., 2023, 28-30 de junio).

En el Registro de Datos Clínicos, una base de datos gobernada por el IRB compuesta por datos de registros médicos electrónicos de la Red de Centros de Atención de Cure SMA (CCN) que está vinculada a formularios electrónicos de informe de casos introducidos por los médicos, hay detalles de más de 800 individuos afectados por AME, de los cuales 87 eran

identificados por NBS y elegibles para su inclusión. Los clínicos informaron de que el 65% de los individuos con 2 copias de SMN2 y el 100% de los individuos con 3+ copias de SMN2 mayores de 24 meses podían caminar asistidos o sin asistencia (Whitmire S., 2023, 28-30 de junio).

5.5 Un tratamiento precoz conlleva mejores resultados: resumen

RESUMEN

— En conjunto, los resultados de los ensayos clínicos y los datos de las pruebas en el mundo real demuestran que el tratamiento presintomático produce mejores resultados funcionales y puede dar lugar a un desarrollo motor apropiado para la edad.

Como escribieron Oskoui, Dangouloff y Servais: “No hay duda de que iniciar el tratamiento modificador de la enfermedad (TME) antes en recién nacidos que, de lo contrario, desarrollarían síntomas de AME en la infancia o niñez, mejora los resultados. La magnitud de este beneficio depende del número de copias de SMN2, del estado clínico al inicio del tratamiento y del tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento. En este contexto, es clave mejorar los procesos para eliminar las barreras que impiden la confirmación rápida del diagnóstico y el inicio del tratamiento” (Oskoui M, 2024).

En resumen, tanto los datos de los ensayos clínicos como las pruebas del mundo real demuestran que el tratamiento precoz facilita y puede ser necesario para maximizar los beneficios potenciales para las personas afectadas por AME.

5.6 Se dispone de centros para el diagnóstico y tratamiento de la AME

RESUMEN

— Hay muchos centros sanitarios en toda Europa que proporcionan buenos cuidados a las personas que viven con AME.

Para la atención de la AME es fundamental que equipos especializados de profesionales sanitarios diagnostiquen e inicien los tratamientos básicos estándar y modificadores de la enfermedad reconocidos internacionalmente. A continuación, los equipos especializados garantizan un seguimiento adecuado del paciente.

Las recomendaciones de las Normas de Atención de la AME de 2018 se publicaron en Neuromuscular Disorders como Parte 1 en febrero de 2018 (Mercuri, 2018) y Parte 2 en marzo de 2018 (Finkel R. S., 2018). Estos documentos son actualizaciones del documento Standard of Care is- demandado en 2007. Las recomendaciones de 2018 enfatizan que “un enfoque multidisciplinar es el elemento clave en el manejo de los pacientes con AME.”

Para obtener los mejores resultados en los pacientes con AME, los profesionales sanitarios de distintas especialidades deben colaborar entre ellos y con las familias. El equipo de atención multidisciplinar puede incluir especialistas en enfermedades neuromusculares, cuidados paliativos, neumología, fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia, dietética, psicólogos, especialistas en dolor y un pediatra consultor del hospital o de la comunidad. Si existe, un trabajador clave debe ayudar a coordinar los servicios para la familia. Dependiendo del sistema sanitario local, debe garantizarse una estrecha colaboración con los médicos de atención primaria (médicos generales/de familia y/o pediatras).

Existen centros accesibles con experiencia en AME en toda Europa.

5.7 Existe una fase latente o presintomática reconocible de la AME

RESUMEN

- Existe una ventana temporal entre el nacimiento y la edad de aparición de los síntomas. Sin embargo, incluso antes de los primeros síntomas clínicos, puede que ya se hayan producido daños en las neuronas motoras.
- Esta “ventana de oportunidad” se desperdicia cuando no se dispone de cribado neonatal.

La mayoría de los bebés nacidos con AME son clínicamente asintomáticos al nacer, es decir, no se observan los síntomas de la enfermedad. En la literatura y sin cribado neonatal, la edad de aparición de los síntomas es de 2,5 + 0,6 meses para los tipos de AME más comunes y de 8,3 + 1,6 meses para los tipos de AME de aparición más tardía (Lin C. W., 2015). Sabiendo que el daño a las neuronas motoras se produce antes de la aparición de los síntomas, existe una necesidad urgente de utilizar la “ventana de oportunidad” para diagnosticar la AME lo antes posible, a través del ECN.

Aunque la mayoría de los bebés que nacen con AME son asintomáticos al nacer, hay excepciones, como se vio en el ensayo piloto alemán NBS (Vill, 2019). De los 165.525 niños examinados en 13 meses, se identificaron 22 casos de AME y 4 bebés ya eran sintomáticos en el primer examen. Algunos bebés pueden ser presintomáticos en el momento del NBS y luego ser sintomáticos al cabo de unas semanas. Gracias a un diagnóstico rápido tras el resultado del ECN, se puede administrar un tratamiento inmediato, lo que mejora mucho el pronóstico de estos bebés.

Desgraciadamente, esta “ventana de oportunidad” se pierde sin la disponibilidad de las NBS.

Según un metaanálisis de Lin et al., existe un retraso en el diagnóstico de 3,6 meses para la AME Tipo I, 14,3 meses para el tipo II y 43,6 meses para el tipo III (Lin C. W., 2015). Esto se ha confirmado en publicaciones posteriores de Irlanda (Michael Carter, 2023) y Francia (HAS-sante-fr, 2024). Según las organizaciones de pacientes, la demora en el diagnóstico de la AME Tipo I oscila entre 4 semanas y 9 meses, dependiendo del sistema sanitario.

Esta odisea entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico final es muy estresante para los padres de un niño con AME y supone una pérdida de tiempo preciosa, durante la cual se producen daños progresivos e irreversibles en las neuronas motoras. Con un diagnóstico precoz y pre-sintomático se puede satisfacer la necesidad urgente de tratamiento y proteger las neuronas motoras. La demora en el diagnóstico es a menudo el resultado de las visitas a diferentes profesionales sanitarios, el enfoque de “esperar y ver” para descartar otras posibilidades de enfermedad antes de realizar una prueba genética (Lawton, 2015).

Por el contrario, es mejor realizar el cribado cerca del nacimiento para disponer de tiempo suficiente para identificar la enfermedad, comunicarse con la familia e, incluso, tratarla con éxito. En la mayoría de los países europeos, la muestra de la mancha de sangre del talón se toma para el cribado poco después del nacimiento de todos los bebés del país (por ejemplo, 72 horas después del nacimiento en Francia y Alemania). Cada día es importante.

5.8 Existe una prueba de cribado neonatal adecuada para la AME

RESUMEN

- Existe un análisis de sangre fiable para el cribado de la AME en recién nacidos.
- La prueba identifica una delección homocigota del exón 7 de SMN1.
- Se calcula que la sensibilidad de esta prueba es del 95% y la especificidad de casi el 100%. Esto significa que es muy poco probable que se produzcan falsos positivos.
- Se trata de una prueba sencilla, barata (aproximadamente 3-5 euros), automatizada y de alto rendimiento.

La detección precoz de la AME durante el periodo neonatal sólo puede lograrse mediante diagnósticos moleculares (Dangouloff T. B., 2021), ya que no se ha validado ningún marcador bioquímico específico para la enfermedad. Se ha encontrado una delección homocigota del exón SMN1 en la mayoría de los pacientes con AME, por lo que se utiliza como prueba NBS de AME fiable y sensible en muestras de manchas de sangre seca (DBS) (Prior, 2010).

Se prevé que la sensibilidad clínica de los ensayos NBS de la AME sea de aproximadamente el 95%, dado que no identificarían a individuos afectados que son heterocigotos compuestos con un alelo SMN1 suprimido y un segundo alelo con una mutación puntual. En la actualidad, los resultados de varios estudios piloto sobre SMA NBS han demostrado la viabilidad de SMA NBS basado en ADN (Kraszewski, 2018), (Chien, 2017), (Kariyawasam, 2020) (Kay, 2020) (Weng, 2020) (Boemer, 2019) (Vill, 2019). En la mayoría de los estudios, la especificidad de estos ensayos fue de casi el 100% y el coste de realización de la prueba es de aproximadamente 3 - 5 euros por muestra (Heijnen, 2020).

Una revisión sistemática realizada por el Instituto Alemán para la Calidad y la Eficiencia en la Asistencia Sanitaria (IQWiG), basada en el proyecto piloto alemán y en otros tres estudios realizados en Australia, Estados Unidos y Taiwán, informó de un valor predictivo positivo del cribado que oscilaba entre el 90% (un estudio) y el 100% (tres estudios), con una especificidad del 100% (IQWiG, 2020).

El coste de la realización de la prueba es de aproximadamente 3 - 5 euros por muestra (Heijnen, 2020).

5.9 El cribado neonatal de la AME es aceptado por la población

RESUMEN

— Los estudios demuestran que el cribado neonatal de la AME es aceptable para la población general

El cribado de la AME en recién nacidos se realiza a partir de una muestra de sangre obtenida mediante una punción en el talón, que es un pinchazo en la piel del talón a una profundidad de 2 mm o menos. La punción del talón la realiza un profesional sanitario formado que recoge las manchas de sangre del talón del recién nacido en un papel Guthrie, que es un dispositivo de recogida de muestras diseñado para este fin. La punción del talón es un procedimiento rutinario en todos los programas de cribado neonatal, por lo que añadir la AME al panel de cribado neonatal existente no supone crear un nuevo procedimiento ni exponer al recién nacido a una intervención adicional.

En Europa, los países informan a los padres de forma diferente sobre su programa de NBS, incluyendo potencialmente diferentes aspectos de conocimiento en su información. Los padres y los profesionales sanitarios a menudo consideran la prueba NBS como un procedimiento rutinario. La participación informada es de gran importancia y se intenta conseguir mediante procedimientos de consentimiento informado en aproximadamente la mitad de los países europeos. Para el consentimiento se utilizan sistemas tanto de inclusión como de exclusión (Ijzebrink, 2021).

Según los informes, los resultados de los programas de tamizaje neonatal son elevados. En un análisis realizado por la Sociedad Internacional de Cribado Neonatal (ISNS) en 51 países de Europa, incluidos la UE, los miembros de la AELC, los posibles candidatos a la adhesión a la UE y otros países de Europa, incluidos Rusia y los antiguos países soviéticos, la ISNS descubrió que, en la mayoría de los países, la cobertura, definida como el porcentaje de recién nacidos incluidos en el cribado neonatal, es superior al 90%. En muchos países, la cobertura es incluso superior al 99%, a pesar de que el cribado neonatal no es obligatorio en la mayoría de los países (Loeber JG, 2021).

Sin embargo, ¿cómo perciben el público, los padres y los adultos con AME el cribado neonatal de la AME? Boardman et al. (Boardman F. K., 2018) administraron una encuesta en línea a familias afectadas por AME y al público del Reino Unido. El 84 % del público estaba a favor de introducir el SBS de AME, principalmente debido a la creencia de que esto redundaría en una mejor atención sanitaria y esperanza de vida de los recién nacidos afectados. La mayoría de los adultos con AME también estaban a favor del cribado neonatal (74%) (Boardman, 2018), al igual que una población mixta de familias y adultos (70%), a pesar de preferir el cribado preconcepcional y/o prenatal (Boardman, 2017).

En mayo de 2024, Eurordis llevó a cabo una encuesta del Barómetro de las Enfermedades Raras con el proyecto Screen4Care (Eurordis, 2024). El estudio recogió las opiniones de más de 6.179 personas que viven con una enfermedad rara y familiares en todo el mundo, 5.569 de los cuales vivían en Europa con más de 1.300 enfermedades raras distintas, representando así la diversidad de la comunidad de enfermedades raras.

“Las respuestas de los encuestados confirman el fuerte apoyo al cribado neonatal por parte de la comunidad de enfermedades raras. También muestran que las personas que viven con una enfermedad rara y sus familiares ven mayoritariamente el cribado neonatal como una forma de aliviar la carga de la odisea del diagnóstico y permitir a los padres tomar decisiones informadas para sus hijos que viven con enfermedades graves y de aparición temprana, independientemente de su acceso a un tratamiento o intervención.”
(Eurordis, 2024)

5.10 La historia natural de la AME, incluida su evolución de enfermedad latente a enfermedad diagnosticada, se conoce adecuadamente.

RESUMEN

- Se dispone de suficiente información sobre la historia natural de la AME.
- La AME afecta inevitablemente a los niños y provoca un marcado retraso o la detención completa del desarrollo de la función neuromuscular en las primeras etapas de la vida.
- Sin un diagnóstico y tratamiento precoces, los niños con AME pueden sufrir graves deficiencias, acumulación de comorbilidades o muerte prematura.

Existen estudios de historia natural y ensayos de observación publicados sobre bebés con AME (Kolb S. J., 2017) (Finkel R. S., 2014) y niños pequeños que viven con AME (Annoussamy M, 2021). Estos estudios de historia natural han descrito la rápida pérdida de la función motora, la falta de aumento de peso y la muerte temprana en niños pequeños con AME. Los efectos de la AME no tratada son devastadores, causando un marcado retraso o la detención completa del desarrollo de la función neuromuscular en los primeros años de vida.

Antes de que se dispusiera de terapias modificadoras de la enfermedad, la trayectoria de las personas con AME ya estaba cambiando. Un tratamiento más proactivo de la enfermedad (incluyendo la introducción de ventilación no invasiva y alimentación por sonda) tuvo un impacto en la supervivencia de los niños afectados (Oskoui, 2007).

En 2007, Wang et al. publicaron un primer documento de “Estándar de Atención” para la AME, haciendo hincapié en que la enfermedad tiene un amplio espectro clínico y requiere una atención multidisciplinar (Wang, 2007). Este consenso se actualizó en dos partes en 2018 (Mercuri, 2018) (Finkel R. S., 2018).

Ahora que se dispone de tres tratamientos modificadores de la enfermedad para la AME, es importante tener a mano estos datos de la historia natural, para poder ver cómo es la AME grave cuando no se trata.

5.11 Existe una política acordada sobre a quién tratar

RESUMEN

- Los cuidados de la AME no se limitan únicamente a las terapias modificadoras de la enfermedad (medicamentos para la AME) y también comprenden los mejores cuidados de apoyo, incluidos los tratamientos no farmacológicos.
- El cuidado de la AME es un proceso de toma de decisiones compartido entre los expertos en AME y los padres del niño.
- La última política procede del 270º Consenso del Taller Internacional ENMC para el análisis genético de SMN2 en pacientes con AME, que tuvo lugar del 10 al 12 de marzo de 2023 en Hoofddorp, Países Bajos.

Todas las decisiones sobre el tratamiento deben centrarse en el paciente, la familia y el tratamiento multidisciplinar de la enfermedad. Tratamiento significa la mejor atención médica posible según el juicio de los expertos en AME y acordada en un proceso de toma de decisiones compartido con los padres del niño. El tratamiento puede abarcar desde los mejores cuidados de apoyo, pasando por tratamientos para aliviar los síntomas, hasta terapias que modifiquen la enfermedad (tratamientos de la AME). Aplicando esta definición, ningún bebé diagnosticado de AME debería quedarse sin tratamiento. Sin embargo, el tipo de tratamiento aplicado debe elegirse basándose en una evaluación holística de la situación clínica del niño y del contexto de la familia.

Para diagnosticar correctamente a estos niños se necesita personal especializado, lo que permite también una segunda o tercera opinión. El número de copias de SMN2 es un buen predictor de la enfermedad. Sin embargo, múltiples publicaciones han informado de que hay pacientes que presentan un fenotipo mejor o peor que el esperado basado en las copias de SMN2 (Calucho M. B., 2018), (Schorling D. C., 2019), (Costa-Roger, 2021), (Abiusi, 2024), (Schwartz, 2024), (Groulx-Boivin, 2024). Esto podría deberse a razones técnicas, con discordancia entre laboratorios sobre el número de copias de SMN2. También podría deberse a razones biológicas, con diferencias en la calidad de los genes SMN2 a la hora de producir proteína SMN funcional (Schorling D. B., 2019).

Para tomar decisiones sobre el tratamiento de un recién nacido con AME, la recomendación del médico a los padres se guía por la presencia o ausencia de síntomas tempranos y el número de copias de SMN2. Existe consenso en que el número de copias de SMN2 por sí solo no es suficiente para tomar una decisión sobre el tratamiento de cada niño.

El último debate y consenso se produjo en el 270º Taller Internacional ENMC: Consenso para el análisis genético de SMN2 en pacientes con AME, que tuvo lugar del 10 al 12 de marzo de 2023 en Hoofddorp, Países Bajos. Al final del taller, los asistentes definieron una serie de recomendaciones divididas en cuatro temas: Evaluación del pronóstico molecular de la AME, detección de la AME en recién nacidos, copias y tratamientos de SMN2, y modificadores y biomarcadores (Abiusi, 2024).

Las recomendaciones clínicas podrían discutirse y actualizarse en el futuro. Costa-Roget et al. sostienen que el gen SMN2 merece un estudio más profundo que la determinación del número de copias del gen SMN2. En el futuro, el análisis rutinario tras un resultado positivo en el cribado neonatal podría adaptarse para detectar variantes de SMN2 que puedan afectar a la gravedad de la enfermedad (Costa-Roger, 2021).

En el momento de escribir estas líneas, las implicaciones de las variantes modificadoras de SMN2 y de los genes híbridos no se conocen del todo. En el futuro, la disponibilidad de mejores biomarcadores, junto con una mejor comprensión de las variantes modificadoras de SMN2 y los genes híbridos, podría proporcionar apoyo adicional para la toma de decisiones.

Dado el principio de autonomía, la familia, tras consultar con los profesionales sanitarios de apoyo, es responsable de la decisión final sobre el inicio del tratamiento.

5.12 El coste de la detección de casos (incluido el diagnóstico) por SMA NBS es económicamente equilibrado en relación con el posible gasto en sanitario en su conjunto

RESUMEN

- El cribado neonatal de la AME puede realizarse sin grandes costes, a través de la muestra de sangre seca que ya se toma para el cribado neonatal.
- El coste del cribado supera el coste de la enfermedad.
- Detectar precozmente la AME y tratarla con prontitud también puede suponer una ventaja económica para los sistemas sanitarios, además de mejorar la calidad de vida de los niños tratados.

El objetivo del ECN es detectar la AME mediante el análisis genético de una muestra de mancha de sangre seca que ya se toma de forma rutinaria en los programas de cribado neonatal que existen en toda Europa. La AME puede añadirse fácilmente a los programas europeos de ECN existentes. El cribado de la AME puede realizarse de forma rentable por unos 3-5 euros por niño (Heijnen, 2020).

Estos costes son económicamente equilibrados si se comparan con el coste de la enfermedad. Hay estimaciones de costes disponibles de un grupo de estudio alemán que calculó el coste de la enfermedad para pacientes con AME en Alemania (Klug, 2016). Los costes se correlacionan claramente con la gravedad de la enfermedad. Encontraron unos costes totales medios de 107.807 euros/año para los pacientes con AME Tipo I, 90.267 euros/año para los pacientes con AME Tipo II y

52.440 euros/año para pacientes con AME Tipo III (en 2013). Para el sistema sanitario español, López-Bastida et al. (López-Bastida, 2017) estiman que el coste medio anual de la asistencia sanitaria para la AME es de 33.723 euros. Otro estudio que investigó el coste de la enfermedad en el Reino Unido, Francia y Alemania, estimó que el coste medio anual asociado a la AME ascendía a 54.295 euros en el Reino Unido, 32.042 euros en Francia y 51.983 euros en Alemania, respectivamente (Peña-Lon-gobardo, 2020).

Estas cifras no incluyen el beneficio económico de tratar la AME lo antes posible tras identificar a los niños mediante NBS. La modificación de la gravedad de la enfermedad puede tener un beneficio económico. Para más información sobre economía sanitaria, consulte el capítulo 8.

5.13 La detección es un proceso continuo y no una acción puntual

RESUMEN

- Una vez que se ha iniciado un programa de cribado neonatal de la AME en un país, debería estar disponible para todos los bebés nacidos en ese país a partir de ese momento.
- La introducción del cribado neonatal de la AME es una contribución a un sistema sanitario más integrador

La ECN para la AME debe incluir a todos los recién nacidos y no a una cohorte seleccionada. Aunque las pruebas piloto en regiones o provincias seleccionadas de un país pueden ayudar a establecer las rutinas de las pruebas y los procesos apropiados, no es justo que se continúen los estudios piloto regionales.

Todos los niños nacidos en Europa deben tener las mismas oportunidades de acceder al cribado neonatal de AME. Por lo tanto, la introducción del cribado neonatal de AME en la política nacional de cribado es un aspecto importante para crear un sistema sanitario inclusivo.



06

Propuesta de proceso de cribado neonatal de la AME

RESUMEN

- Todos los programas de cribado neonatal de AME deben garantizar una información adecuada a todos los padres. En caso de que el resultado del cribado sea positivo, el procedimiento estándar de cribado neonatal deberá garantizar la equidad en el acceso a la atención sanitaria, incluyendo un diagnóstico claramente definido, la gestión y el seguimiento a largo plazo de la enfermedad.
- Todos los profesionales sanitarios implicados deben haber recibido la formación adecuada para desempeñar sus funciones en el programa de cribado neonatal.
- La participación en un programa de cribado neonatal de la AME debe ser voluntaria. Los padres deben tener derecho a no participar
- Se dispone de una prueba de cribado fiable, sin necesidad de tomar muestras de sangre adicionales

Aunque los programas de NBS se han centrado históricamente en el cribado, los programas de NBS verdaderamente eficaces proporcionan una infraestructura para el acceso universal, la educación y el seguimiento rápido de los recién nacidos con un resultado positivo en el cribado. Un programa completo de NBS consta de seis componentes principales (Therrell BL, 2001):

Educación

Cribado

Diagnóstico

Gestión

Seguimiento

Evaluación

En la actualidad, no existen recomendaciones políticas ni normas o directrices universales para la aplicación de los programas de NBS en Europa ni en la Unión Europea (Loeber J. G., 2018). Aunque la Comisión Europea ha publicado recomendaciones para los responsables políticos europeos (Burgard, 2011) (Cornel, 2011), la atención sanitaria es competencia de cada uno de los Estados miembros de la Unión Europea, lo que significa que cada Estado miembro toma sus propias decisiones con respecto a la NBS. Dependiendo del país, las ENS pueden regirse por leyes, políticas, reglamentos o normas nacionales o regionales que afectan a los programas de ENS (Loeber J. G., 2021). Además, en algunos países, la formulación de políticas sanitarias está descentralizada en regiones o provincias que operan con un mayor o menor grado de autonomía, lo que añade un nivel adicional de complejidad.

En casi todos los países europeos existe algún tipo de cribado institucionalizado de los recién nacidos, pero hay variaciones significativas entre ellos. En varios países, los programas de cribado neonatal están poco desarrollados. En algunos países, todavía no se ha establecido un programa oficial nacional de cribado neonatal (Loeber J. G., 2021).

Cuando se pone en marcha un programa de pruebas de sangre neonatal, debe garantizarse la igualdad de acceso y la disponibilidad de recursos apropiados para el diagnóstico y el tratamiento de los recién nacidos detectados. El programa de ECN debe incluir la evaluación de los recursos disponibles para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad en el lugar geográfico donde se lleve a cabo. El diagnóstico de AME deberá confirmarse mediante estudios moleculares. Se recomendará el uso de terapias potencialmente complejas, en términos de accesibilidad, coste y urgencia en iniciarlas, para los bebés diagnosticados de AME. La falta de recursos puede limitar el valor del cribado y, de hecho, el ECN de AME puede no ser aconsejable si no se dispone de recursos suficientes para la atención.

6.1 Acceso, equidad y financiación

La NBS en los países europeos es heterogénea y no hay consenso sobre las enfermedades que deben detectar los programas. Aunque el valor de la ECN ha sido ampliamente reconocido, su introducción depende de la estructura sanitaria, de los fondos disponibles, de la política local y de las aportaciones de los grupos profesionales y del público en general. Esto ha dado lugar a diversos enfoques en la forma en que se han establecido, financiado y gestionado los programas de NBS (Loeber J. G., 2018). Por lo general, los programas de NBS en Europa se financian de forma integral, desde las fases preanalíticas hasta las de diagnóstico y gestión/seguimiento. Si se financia con fondos públicos, la NBS ofrecida por los servicios sanitarios suele tener una base legal subyacente que la respalda o es una medida de salud pública implícita.

Con el fin de proporcionar un acceso igualitario, la ECP de la AME debería ofrecerse a todos los recién nacidos en Europa. Su prestación debe regirse por las disposiciones legales adecuadas y debe garantizar el cumplimiento de los mismos requisitos de calidad que se encuentran en otros tipos de legislación sanitaria (como los derechos de los pacientes, la protección de datos personales, los biobancos, la aprobación de investigaciones por comités éticos, las pruebas genéticas y el asesoramiento genético). Cada servicio nacional de salud debe sufragar los costes asociados a estos programas.

Para conocer la situación de la aplicación de la SMA NBS en Europa, véase el capítulo 9.

6.2 Sensibilización, educación y formación

Un componente integral de las pruebas NBS es garantizar la concienciación, la educación y la formación de todas las partes interesadas. Entre estas partes interesadas se incluyen los proveedores de atención prenatal, primaria y especializada, el personal hospitalario, las familias, el personal del programa de pruebas NBS, los responsables políticos y los defensores. La concienciación y la educación permitirán una participación informada en las pruebas NBS de la AME y mejorarán la experiencia de los padres, especialmente de aquellos cuyos hijos den positivo.

La mayoría de los países europeos ofrecen a los padres información sobre las ENB en forma de información en línea, folletos u otros materiales educativos. Estos materiales abordan la finalidad de la prueba y la importancia de participar en el programa. Muchos de ellos también proporcionan una lista de las enfermedades que se detectan, información sobre la posibilidad de resultados falsos positivos y falsos negativos, y las implicaciones médicas del cribado (Ijzebrink, 2021). En algunos países, el procedimiento para proporcionar información a los padres todavía no está regulado. Establecer normativas a este respecto es un objetivo en el que se debería trabajar. Al preparar la incorporación de la AME a un programa de ECN, es necesario crear o actualizar materiales educativos y ofrecer formación específica a todas las partes interesadas.

6.3 Prácticas consentidas

La participación en un programa NBS de AME debe ser voluntaria. Debe dejarse claro a los padres que la participación es lo mejor para su hijo. Esto, junto con la educación general sobre el programa y sus beneficios, debe ofrecerse antes o en el momento de la recogida de la muestra de ECP.

Los programas de ECN difieren considerablemente en cuanto a los métodos utilizados para obtener el consentimiento de los padres, independientemente de la naturaleza de la prueba (bioquímica o genética). Sólo en unos pocos países se exige el consentimiento por escrito. Algunos programas de NBS permiten a los padres negarse a participar en las pruebas NBS, pero pueden exigirles que se excluyan activamente para no participar.

Dependiendo de la normativa local, la AME podría añadirse a un programa de ECN utilizando las mismas prácticas de consentimiento que se aplican al programa existente. Alternativamente, puede ser necesario un consentimiento específico, como ocurre en los países en los que la información genética se trata de forma diferente a otra información sanitaria sensible. Los protocolos de consentimiento para la AME NBS deben definirse a nivel jurisdiccional tras consultar con las partes interesadas. Debe obtenerse un consentimiento específico para actividades que no sean estrictamente en beneficio del recién nacido, como la notificación de hallazgos incidentales, el almacenamiento de muestras de ECP y el uso de muestras residuales de ECP con fines de investigación.

6.4 Cribado

La muestra de sangre seca de recién nacido para SMA NBS puede añadirse fácilmente a los programas NBS estándar. La sangre capilar se recoge mediante un pinchazo en el talón. Las manchas de sangre se aplican en la sección de papel de filtro del dispositivo de recogida de muestras. En situaciones limitadas, se pueden utilizar otras fuentes de sangre para las pruebas NBS de AME (CLSI, 2013). En la mayoría de los programas de NBS, la recogida de muestras de manchas de sangre seca se realiza entre 24 y 72 horas después del nacimiento. Los datos demográficos y demás información solicitada en el dispositivo de recogida de muestras deben cumplimentarse con precisión, ya sea manual o electrónicamente.

No existen marcadores bioquímicos validados de la AME. Sin embargo, se han desarrollado varios enfoques basados en pruebas moleculares para detectar la delección homocigota del exón 7 de SMN1. Algunos se han diseñado para que la AME pueda detectarse a partir del mismo punch de ECP utilizado para examinar a los recién nacidos para la detección de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) (Taylor, 2015), una ventaja a la hora de añadir la AME a los programas que ya detectan la IDCG. Los ensayos para el NBS de la AME están específicamente diseñados para los laboratorios de NBS, por lo que solo se necesitarían adaptaciones modestas y formación del personal para realizar estos análisis genéticos.

Se han evaluado muchos métodos para las pruebas de ECN de AME con muestras de ECP. Entre ellos se incluyen las matrices de suspensión de microesferas líquidas, el análisis de fusión de ADN de alta resolución (HRMA), la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qPCR), la oligonucleosis competitiva (oligonucleosis competitiva), la reacción en cadena de la

PCR de cebado de cleótidos (COP-PCR), tecnología de amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) y espectrometría de masas de ADN (Pyatt, 2007), (Dobrowolski, 2012) (Lin Y. L., 2019) (Kato, 2015) (Vandermeulen, 2020). De ellas, la técnica más utilizada en los estudios piloto y programas de SMA NBS en EE.UU. ha sido la qPCR. Sin embargo, la tecnología LAMP tiene la ventaja de no requerir extracción de ADN, lo que simplifica el proceso de análisis de la muestra (Vandermeulen, 2020).

Para que un método de cribado de AME sea adecuado para los programas de NBS, debe ser rentable, capaz de un alto rendimiento y fácil de implementar en los laboratorios de NBS. Además de la IDCG, la AME también puede combinarse con el cribado de la agammaglobinemia ligada al cromosoma X (XLA) (Gutiérrez-Mateo, 2019). Deben establecerse medidas de aseguramiento de la calidad para garantizar el rendimiento del ensayo y se recomienda el uso de materiales de referencia de ECP, como los proporcionados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de EE.UU. Actualmente se está poniendo a prueba un programa de pruebas de aptitud de la AME en el marco del Programa de Garantía de Calidad del Cribado de Recién Nacidos (NSQAP) de los CDC.

La PCR digital en gotitas (ddPCR) se ha utilizado como prueba de segundo nivel para excluir falsos positivos y medir el número de copias de SMN2 (Vidal-Folch, 2018) (Chien, 2017). El uso de pruebas de segundo nivel ha demostrado que se puede alcanzar una tasa de falsos positivos del 0,0% (Kay, 2020) (Chien, 2017).

6.5 Confirmación del diagnóstico

De acuerdo con los protocolos de los programas de SNE, los resultados positivos en las pruebas de detección de AME deben notificarse inmediatamente. Los programas de ECN deben organizar o ayudar a coordinar pruebas diagnósticas de seguimiento para que los recién nacidos puedan recibir un diagnóstico rápido. En el caso de los recién nacidos con un resultado positivo para AME, es necesario remitirlos rápidamente a un neuropediatra de un centro especializado en AME/neuromuscular para su confirmación diagnóstica y posterior información sobre las opciones de tratamiento. Es esencial realizar un examen neurológico y clínico adecuado y elaborar un historial médico familiar.

Todos los posibles casos de AME identificados a través del ECN de AME deben confirmarse con una prueba diagnóstica fiable en otra muestra de sangre tan pronto como sea posible. La técnica de ampliación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA) es la más utilizada para la confirmación diagnóstica. La confirmación diagnóstica debe incluir pruebas genéticas para deleciones de exón SMN1 y número de copias de SMN2 como marcador predictivo (Cuscó, 2020).

Hay que tener en cuenta que aproximadamente el 5% de los pacientes con AME presentarán una variante sutil de SMN1 y no serán detectados por los métodos de cribado actuales (Alías, 2009) (Dangouloff T, 2020). Por lo tanto, la introducción del SBS de la AME no disminuye la importancia de un diagnóstico diferencial para la AME cuando se presentan síntomas compatibles, incluso en países en los que la AME está incluida en el programa nacional de SBS.

6.6 Gestión

Recientemente, las declaraciones de consenso sobre el tratamiento de la AME con terapias modificadoras de la enfermedad han subrayado claramente que el tiempo entre el diagnóstico y la iniciación del tratamiento no debe superar las dos semanas (Kirschner, 2020).

Debe tenerse en cuenta que para algunos bebés / niños con formas muy graves de AME, la detección de la enfermedad a través del NBS no permite un tratamiento pre-sintomático (Kariyawasam, 2020) (Vill, 2019). Los efectos terapéuticos de una terapia modificadora de la enfermedad pueden ser menores cuando se trata a un paciente sintomático. Esto debe tenerse en cuenta al discutir los planes de tratamiento con los padres del niño (Jędrzejowska, 2020).

En estudios piloto, se llamó la atención sobre una ventana terapéutica muy estrecha para los pacientes con AME aguda. Por lo tanto, los periodos de tiempo entre la obtención de los resultados del cribado inicial, los resultados de las pruebas de confirmación y el inicio de la terapia deben ser lo más cortos posible (Vill, 2019) (Kariyawasam, 2020).

El objetivo del tratamiento siempre será mejorar la supervivencia y la calidad de la función motora del niño, alcanzando hitos de desarrollo que no se veían en la historia natural de la enfermedad sin tratamiento y garantizando una mayor calidad de vida para el paciente y la familia.

6.7 Seguimiento

El seguimiento, que determina si los programas de ECN han alcanzado y siguen alcanzando sus objetivos primarios de prevenir o minimizar la morbilidad y la mortalidad, es vital para evaluar los beneficios de la ECN para el individuo a lo largo de su vida, así como para la familia y la sociedad (ACMG, 2006).

La comunicación de un resultado positivo y de un diagnóstico confirmado debe incluir el suministro de información adecuada a los padres para aliviar su ansiedad. En la actualidad, la disponibilidad de material digital o impreso sobre el significado y las consecuencias de un resultado positivo de un SBS de AME puede ayudar a los padres a comprender y afrontar el diagnóstico de esta enfermedad. Un conocimiento adecuado de la enfermedad, los factores pronósticos y las opciones terapéuticas permitirá a los padres participar libre y activamente en la toma de decisiones.

La atención multidisciplinar es esencial en esta fase. Esto incluye el seguimiento con un asesor genético en forma de consulta, que idealmente tendría lugar poco después del diagnóstico, así como el apoyo psicológico a la familia.

Una mayor capacitación de padres y pacientes puede mejorar la gestión de los cuidados y la calidad de vida de las familias. Las organizaciones de pacientes y padres pueden desempeñar un papel importante a la hora de garantizar una calidad óptima de los cuidados para los pacientes con AME y de proporcionar iniciativas de relevo para los cuidadores.

6.8 Evaluación y garantía de calidad de los programas de cribado neonatal

Deben establecerse indicadores de calidad para los programas de NBS de AME antes de su implementación y evaluarse de forma continua, con el fin de identificar las mejores prácticas. Algunos indicadores deben estar relacionados con el rendimiento analítico de la metodología de la ECN (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, tasas de falsos positivos y falsos negativos). Otros parámetros que suelen evaluarse están relacionados con los tiempos de respuesta de los programas (días de vida del recién nacido en que se comunican los resultados del ECN/diagnóstico y en que se inicia la terapia). Por último, lo ideal sería analizar otros objetivos relativos a los resultados de salud de los recién nacidos a lo largo del seguimiento a largo plazo.

Todos estos indicadores de calidad deben revisarse periódicamente para identificar los puntos débiles del programa de ENB que puedan corregirse con planes o acciones de mejora. Para lograr las mejores prácticas, puede ser útil seguir las recomendaciones de grupos de expertos o las normas internacionales de calidad, si se dispone de ellas, o, en su defecto, se puede comparar el programa con los indicadores de rendimiento y los resultados de otros programas de ENB.



07

El cribado neonatal de la AME es requisito ético

07 El cribado neonatal de la AME es requisito ético

RESUMEN

— Al analizar las ventajas y los posibles inconvenientes del diagnóstico precoz de la AME, queda claro que las ventajas del cribado precoz superan a los inconvenientes.

— El diagnóstico precoz no debe seguir siendo un privilegio accesible sólo a una minoría de familias bien informadas y/o adineradas. Por lo tanto, es éticamente obligatorio ofrecer el cribado neonatal de AME en el sistema sanitario para todos los recién nacidos.

— Los recién nacidos tienen derecho a que se les diagnostique la AME lo antes posible mediante un cribado neonatal para que reciban una atención sanitaria óptima, tal y como establece la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño.

7.1 Los derechos del niño

El artículo 24 de la Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos del Niño -ratificada por todos los países europeos- hace referencia al derecho a una atención sanitaria óptima. Las pruebas NBS pueden ayudar a identificar a los niños que tienen una necesidad especial de atención sanitaria elevada (Loeber J. G., 2018). En este sentido, privar a los niños de las pruebas NBS equivale a privarles de un camino óptimo hacia la atención sanitaria.

El complejo panorama ético y jurídico que rodea al consentimiento en el contexto de la incorporación de la secuenciación genómica a las pruebas de detección de manchas de sangre en recién nacidos.

Un consorcio de Canadá, Australia y el Reino Unido (Knoppers, 2024) estudió la posibilidad de utilizar programas de cribado neonatal. Los autores introdujeron el “derecho del niño asintomático de riesgo a ser encontrado” como un concepto útil en el que basarse a la hora de considerar el consentimiento para el cribado neonatal.

En el futuro, con la posibilidad de realizar estudios genómicos y la secuenciación del genoma completo de los recién nacidos, el derecho del niño asintomático de riesgo a ser encontrado podría ser cada vez más relevante para los sistemas sanitarios y las sociedades.

7.2 El cribado neonatal se aplica a los bebés a los 2-3 días de nacer

El cribado neonatal es sólo para bebés y, por tanto, no debe confundirse con el cribado preconcepcional o prenatal. La intención es detectar a los bebés afectados y no a los portadores o fetos/niños no nacidos. Es importante comprender esto, ya que estos enfoques siguen siendo objeto de debates controvertidos que reflejan experiencias y tradiciones religiosas, políticas e históricas de diversas sociedades.

Por lo tanto, a la hora de tomar decisiones para el sistema sanitario público, debe quedar claro que la introducción de la prueba de sangre neonatal para la AME no se adelanta en absoluto a ninguno de los enfoques antes mencionados. Las pruebas tempranas reducen el largo y estresante camino hasta el diagnóstico, evitando así a las familias las dificultades asociadas a un diagnóstico tardío, como la carga económica y psicológica.

7.3 El cribado neonatal en la AME es una forma de garantizar la igualdad de acceso a una atención sanitaria adecuada

El argumento ético más llamativo a favor del ECN en la AME es un diagnóstico precoz, idealmente antes de que aparezcan los síntomas, que permita iniciar un tratamiento adecuado. De esta forma, la aparición de síntomas que afectan a la calidad de vida del paciente puede retrasarse significativamente o incluso prevenirse y mejorar su esperanza de vida.

La NBS para la AME disponible para la población general también apoya la equidad en el acceso a ambos diagnósticos y terapia en toda la población, a diferencia de una política que dejaría la elección del APN en manos de las partes bien informadas y económicamente preparadas para buscar y pagar el APN para su recién nacido. Por lo tanto, la ECN es un medio para mejorar la equidad y la inclusión en el sistema sanitario y en la sociedad.

Para garantizar una verdadera igualdad de acceso, el SNE en AME debe ser gratuito para los padres.

7.4 El cribado neonatal puede evitar el sentimiento de culpa de los padres

Todas las familias tienen “derecho a saber en el momento oportuno”. Saber que existe un motivo para el lento desarrollo de su hijo evita los posibles intentos de los padres de “empujar” al niño a realizar actividades que no puede llevar a cabo debido a la enfermedad. También ayuda a los padres a comprender mejor el limitado margen de control que tienen sobre el desarrollo de su hijo, evitando así un sentimiento de culpa excesivo por parte de los padres. El diagnóstico

de la AME es una experiencia dolorosa para las familias afectadas. Sin embargo, una encuesta realizada a familias y personas que viven con AME mostró que la mayoría no estaba de acuerdo con que la identificación de la AME al nacer interfiriera en el proceso de vinculación temprana (Boardman, Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected families and adults., 2017).

7.5 No existe el “derecho a no saber”

Desde un punto de vista ético, se puede argumentar que los padres tienen “derecho a no saber” sobre el diagnóstico.

Es sobre todo la amenaza de un niño excesivamente medicalizado que lleve a un tratamiento excesivo y a una relación padre/hijo perturbada lo que puede surgir como argumento en contra del ECN para la AME. También se ha discutido que identificar la AME antes de que aparezcan los síntomas impedirá a las familias y a los niños disfrutar de la vida mientras no tengan síntomas. Sin embargo, aunque no conocer la enfermedad del niño puede dar a la familia un tiempo de aparente “paz”, inevitablemente llevará a una pérdida de tiempo precioso para tomar medidas urgentes.

La acción para tratar y detener el daño irreversible a las neuronas motoras cuando éstas aún pueden preservarse, o su deterioro puede ralentizarse significativamente. Por lo tanto, no conocer la enfermedad no es una opción ética aceptable si los padres eligieran la terapia si la conocieran. Sólo en los pocos casos en los que los padres optarían por no buscar un tratamiento adecuado para su hijo diagnosticado de AME, un diagnóstico precoz se consideraría poco ético. Sin embargo, en este caso, se puede cuestionar el derecho de los padres a negar el tratamiento adecuado, ya que entra en conflicto con el Derecho del Niño a una atención sanitaria óptima.

7.6 El cribado neonatal permite tomar decisiones con conocimiento de causa

Los padres informados pueden tomar decisiones con conocimiento de causa. Podrían, por ejemplo, decidir trasladarse más cerca de hospitales o lugares que ofrezcan mejor atención médica y oportunidades educativas, además de permitir planear

tener más hijos (Botkin, 2016). Los miembros de la familia ampliada, como posibles portadores, también podrían tener en cuenta este posible riesgo por motivos de planificación familiar.

7.7 El riesgo de resultados falsos positivos o falsos negativos no supera el beneficio del cribado neonatal en la AME

El riesgo de un resultado falso positivo es muy bajo si se realiza una prueba confirmativa en un laboratorio adicional (Prior TW, Updated 2024 Sep 19).

El riesgo de un resultado falso negativo es mayor debido a errores de laboratorio o a una variante patogénica sutil no identificable por el método NBS. Aproximadamente el 5% de los pacientes con AME no serán identificados por los métodos de cribado disponibles para detectar la delección de SMN1 en el brazo largo del cromosoma 5 (5q-SMA) debido a mutaciones puntuales de SMN1 (Dangouloff T, 2020).

Es probable que la situación de los niños con falsos negativos sea ligeramente diferente tras la introducción del NBS para la AME en todo el país. Puede que el médico responsable sea menos proclive a comprobar si el niño padece AME, ya que asume que el niño ya ha sido examinado en el NBS. Por lo tanto, el retraso en el diagnóstico de la AME desde la aparición de los síntomas podría ser mayor.

Para minimizar este riesgo, la introducción de la ECN en la AME debe ir acompañada de contramedidas adecuadas, como la formación médica de los profesionales sanitarios que tienen el primer contacto con la familia y de los médicos responsables para alertarles sobre la posibilidad y los síntomas de la AME.

Como el 95% de todos los niños con AME se beneficiarán de la NBS, negar a esos niños y a sus familias el acceso a un diagnóstico precoz y a un tratamiento más temprano no puede considerarse una opción éticamente apropiada. Además, es oportuno comentar aquí que hay otros tipos de AME, (no 5q-AME) que son mucho menos frecuentes que la 5q-AME. Están causados por alteraciones en otros genes y no tienen tratamientos específicos (Peeters, 2014).



08

Economía de la salud

RESUMEN

- Las intervenciones en enfermedades raras, cada vez más sometidas a escrutinio económico en las evaluaciones de tecnologías sanitarias
- La disposición a pagar es, por término medio, más alta para las intervenciones en enfermedades raras, incluida la optimización del tratamiento a través del cribado.
- Con el tratamiento ya disponible, múltiples análisis han puesto de manifiesto la rentabilidad del cribado neonatal y han demostrado una mejora del valor económico para pacientes, pagadores y sistemas sanitarios

La economía de la salud es un campo de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) que se ha convertido y sigue siendo cada vez más importante, incluso en el campo del cribado poblacional de enfermedades raras. Durante décadas, las intervenciones en enfermedades raras han estado relativamente exentas del análisis económico sanitario. Por ejemplo, los nuevos medicamentos salían al mercado y se reembolsaban con relativa facilidad. Recientemente, sin embargo, hemos visto que las jurisdicciones de HTA también hacen de las intervenciones en enfermedades raras el objetivo del escrutinio económico, en particular, el análisis coste-efectividad/coste-utilidad.

Estos acontecimientos podrían influir en la evaluación del cribado de la AME. En concreto, es necesario demostrar la rentabilidad del cribado de la AME, así como la rentabilidad de administrar tratamiento a los bebés que den positivo, en comparación con la situación actual sin cribado de la AME en recién nacidos. Este análisis implica la evaluación del coste-efectividad del ECN con la inclusión de diferentes escenarios de tratamiento, especialmente las recientes terapias modificadoras de la enfermedad como Spinraza, Evrysdi y Zolgensma.

El concepto central del análisis coste-utilidad/coste-efectividad es la relación coste-efectividad (CE), que refleja la diferencia en costes dividida por la diferencia en beneficios para la salud. Los beneficios para la salud pueden ser

expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se han desarrollado umbrales de disposición a pagar (DAP) para intervenciones sanitarias (por ejemplo, medicamentos, programas de vacunación) con un uso a gran escala. Normalmente, la OMS establece que el Producto Interior Bruto (PIB) per cápita fija la VDP. Si el cociente CE es inferior a 1 PIB/habitante la etiqueta es “muy coste-efectiva”, si está entre 1 y 2 veces el PIB/habitante “coste-efectiva”, si está entre 2 y 3 veces el PIB/habitante “potencialmente coste-efectiva” y si es superior a 3 veces el PIB/habitante “no coste-efectiva”. Las terapias dirigidas y las inmunoterapias, así como los tratamientos de enfermedades raras, han cambiado el panorama de los umbrales de DAP al introducir umbrales diferenciados para varios países. En particular, cuanto más grave es la enfermedad índice, mayor es la DAP, como ilustran los criterios del NICE para el final de la vida (Rawlins, 2010), así como las DAP generalmente más elevadas que se utilizan en el contexto de las enfermedades raras (Schlander, 2016).

A menudo se argumenta que, en el caso de las enfermedades raras, el análisis coste-efectividad no capta todos los valores sociales predominantes relevantes que se aplican a las enfermedades raras y a las intervenciones correspondientes, incluidas las terapias génicas y el cribado (Schlander, 2016). Si la gravedad justifica un aumento de la VDP (como aplican varios organismos de HTA), otros aspectos de la creación de valor mediante el tratamiento de enfermedades raras pueden justificar otros aumentos de la VDP.

En primer lugar, la rareza en sí misma puede reflejar un valor social (Medic, 2017). En segundo lugar, mientras que la metodología de HTA coste-eficacia se desarrolló para fármacos con un uso a gran escala y el correspondiente alto impacto presupuestario, debido al bajo número de pacientes, las intervenciones en enfermedades raras, incluidas las terapias génicas y la correspondiente identificación de pacientes elegibles (cribado), pueden tener un impacto presupuestario relativamente modesto. Un impacto

08. Economía de la santé

presupuestario modesto o bajo refleja un valor importante para la sociedad, permitiendo la asequibilidad de los sistemas sanitarios. En tercer lugar, los fármacos para enfermedades raras suelen implicar tecnologías científicas innovadoras, como las terapias génicas, que pueden tener efectos científicos indirectos en otras áreas de enfermedades, dentro o fuera del campo de las enfermedades raras, lo que justifica la estimulación de su desarrollo y uso (cribado). Las repercusiones científicas han sido identificadas por la Sociedad Internacional de Farmacoconomía e Investigación de Resultados (ISPOR, por sus siglas en inglés) como un valor adicional de los nuevos fármacos, que puede justificar una mayor DAP (Neumann, 2022). Por último, existe un valor social en el desarrollo de medicamentos para enfermedades raras, lo que refleja un campo con un difícil potencial de retorno de la inversión. Unos precios relativamente más altos, así como la identificación de pacientes (cribado), estimulan la inversión continuada en el desarrollo de medicamentos huérfanos, satisfaciendo una importante necesidad social.

La evaluación económica sanitaria de la ECN para la AME debe realizarse comparándola con la práctica actual de diagnóstico y tratamiento de pacientes sintomáticos de AME. El ECN permitirá el diagnóstico pre-sintomático precoz y el tratamiento de los pacientes con AME. Esto, en combinación con la opción de tratamiento más óptima, tiene un enorme potencial para mejorar el pronóstico del paciente para que viva una vida comparable a la de otros niños de la misma edad.

Existen modelos de coste-efectividad para el cribado neonatal de enfermedades raras y genéticas, pero son escasos. De acuerdo con los métodos habituales de la economía de la salud, los análisis suelen utilizar un modelo de árbol de decisión para comparar el impacto del cribado en combinación con un modelo de Markov para las diferencias en costes y efectos a largo plazo.

En Estados Unidos, se llevó a cabo un análisis de coste-efectividad del ECN para la AME con tratamiento posterior con nusinersén (Jalali, 2020). Este estudio llegó a la conclusión de que el ECN para la AME proporciona un valor económico mejorado para los pagadores y los pacientes cuando se dispone de nusinersén.

En Inglaterra, se llevó a cabo un análisis para evaluar la rentabilidad del cribado neonatal (ECN) frente a la ausencia de ECN para la atrofia muscular espinal 5q (AME). El análisis demostró que el cribado neonatal mejora los resultados de salud de los pacientes con AME y es menos costoso que la ausencia de cribado. Por lo tanto, el ECN para la AME 5q es un uso rentable de los recursos desde la perspectiva del NHS en Inglaterra. (Weidlich D, 2023)

En Italia, una evaluación de la rentabilidad del ECN universal para la AME dio como resultado que el ECN universal seguido de tratamiento presintomático dio como resultado 318 años de vida ganados, 386 años de vida ajustados por calidad ganados y unos costes incrementales de -143.167 euros en un horizonte temporal de por vida. Por lo tanto, el NBS fue menos costoso y más eficaz que un escenario sin NBS. La estrategia NBS tiene una probabilidad del 100% de ser coste-efectiva asumiendo una disposición a pagar de >€40,000. La publicación concluyó que “nuestro análisis demostró que el ECN seguido de tratamiento presintomático de la AME es rentable y rentable desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud italiano”. (Ghetti, 2022)

Otros estudios han arrojado resultados similares en países con menor población, como los Países Bajos, donde se identificó un ahorro de 12 millones de euros a lo largo de la vida para los pacientes identificados y tratados mediante pruebas NBS en comparación con los pacientes identificados mediante vías de tratamiento no NBS (Velikanova, 2022), Bélgica, basándose en datos del mundo real (Dangouloff T. T., 2024) y Portugal (Fonseca, et al., 2024).

“Nuestro análisis demostró que la NBS seguida de AME presintomática tratamiento tiene una buena relación calidad-precio y rentable desde la perspectiva del Servicio Nacional de Salud italiano”.

09

Situación del cribado neonatal de la AME en Europa

Situación del cribado neonatal de la AME en Europa

RESUMEN

— En Europa sigue habiendo desigualdades, ya que algunos bebés, pero no todos, tienen acceso al cribado neonatal de la AME.

— En gran parte de Europa se están aplicando programas nacionales de cribado de la AME en recién nacidos, y el 72% de los recién nacidos tienen acceso al cribado (a 8 de agosto de 2024).

— Para conocer la situación actual del cribado neonatal de la AME en Europa, visite:

www.sma-screening-alliance.org/map

En Europa, en agosto de 2024 funcionaban programas nacionales de cribado neonatal en Alemania, Austria, Bélgica, Croacia, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, Estonia, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Noruega, Países Bajos, Polonia, Portugal, Rusia, Serbia, Suecia, Suiza, Turquía y Ucrania.

El cribado de la AME en recién nacidos está aprobado en algunas provincias de Francia (Nouvelle Aquitaine, Burdeos, y Grand Est, Estrasburgo), Italia (en la mayoría de las 20 regiones y en el 33% de los nacimientos) y España (estudios piloto en curso en Madrid y la Comunidad Valenciana; el Programa de Cribado de Recién Nacidos incluye la AME en Galicia, las Islas Baleares y las Islas Canarias).

La AME fue aprobada como parte del programa nacional de cribado neonatal y está pendiente de implantación en Irlanda.

En la región inglesa de Thames Valley (Oxford) se está llevando a cabo un proyecto piloto de cribado de la AME en recién nacidos. Hay proyectos piloto en curso en la República Checa, Hungría, Macedonia y Rumanía,

En agosto de 2024, el 72% de los niños serán sometidos a pruebas de detección de la AME al nacer en la Europa ampliada (incluidos los tres países del Cáucaso Meridional, Rusia y Turquía). En la Europa geográfica, el 66% de los niños son sometidos a pruebas de AME al nacer. En la UE, el 64% de los niños son sometidos a pruebas de detección de la AME al nacer.

Para conocer la situación actualizada de la SMA NBS en Europa, visite:

www.sma-screening-alliance.org/map

10

Experiencias fuera de Europa

RESUMEN

- Estados Unidos va por delante de Europa en la implantación de la NBS para la AME
 - 50/50 Estados de EE.UU. realizan ya pruebas de detección de la AME
 - El 100% de los bebés nacidos en EE.UU. son sometidos a pruebas de detección de la AME
- Australia ha introducido la NBS para la AME a nivel nacional.
- En Taiwán, todos los recién nacidos son sometidos a pruebas de detección de la AME.

En **los Estados Unidos**, en julio de 2018, el gobierno federal añadió la atrofia muscular espinal (AME) al Panel de Detección Uniforme Recomendado (RUSP, por sus siglas en inglés), la lista de enfermedades sugeridas que los estados deben detectar en sus programas estatales de detección universal de recién nacidos. A partir de agosto de 2024, los defensores de la AME han fomentado con éxito la adopción del cribado de la AME en recién nacidos en los 50 estados, además de Washington, D.C. En los 6 años siguientes a la inclusión de la AME en la lista federal de enfermedades recomendadas para el cribado al nacer, Cure SMA y sus defensores han conseguido que el 100% de los bebés nacidos en EE.UU. sean cribados al nacer para la AME. www.curesma.org/newborn-screening-for-sma

En **Australia**, se presentó una solicitud al comité nacional de cribado neonatal para añadir la AME al programa nacional de ECN tras el nacimiento. smaaustralia.org.au

Esta adición ha tenido lugar www.health.gov.au/our-work/newborn-blood-spot-screening/what-is-screened

En **Canadá**, el cribado de la AME se añadió por primera vez al panel de cribado NBS en Ontario. <https://muscl.ca/services-support/new-born-screening/>

Una encuesta transversal publicada en abril de 2024 informa de que el NBS para AME se realiza en cinco provincias (Alberta, Columbia Británica, Manitoba, Ontario y Saskatchewan, así como en Nunavut y los Territorios del Noroeste), con un 72% de los recién nacidos canadienses sometidos a pruebas de detección de AME al nacer (Groulx-Boivin, 2024).

Se han realizado múltiples ensayos piloto en **China** (Chien, 2017) (Shinohara, 2019) (Lin Y. L., 2019). En **Taiwán**, tras un proyecto piloto en 2014-2016, todos los recién nacidos del país están siendo sometidos a pruebas de detección de la AME (Dangouloff T. V., 2021).

En **Japón**, tras los proyectos piloto (Shinohara, 2019), se han puesto en marcha programas de cribado de AME en recién nacidos en varias partes del país, incluyendo Hyogo, Osaka, Chiba, Kumamoto, Ehime, Miyagi, Nagano y Gifu. Sin embargo, en 2023 se informó de que sólo alrededor del 20% de los recién nacidos en Japón son sometidos a pruebas de detección de la AME al nacer (Tomokazu, 2023). En abril de 2023, la Asociación de Servicios Sanitarios de Tokio introdujo un “programa ampliado de cribado neonatal” que incluye la AME como prueba de cribado opcional para los bebés nacidos en el área metropolitana de Tokio.

www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/optional/en

En el caso de **México y América Latina**, el IRDiRC examina los progresos realizados en la aplicación y ampliación de los programas de cribado neonatal e informa de que, a pesar de los importantes avances logrados en los últimos 50 años, muchos niños de la región aún no se benefician plenamente de esta estrategia vital de salud pública. www.oaepublish.com/articles/rdodj.2024.02

11

La historia de la alianza para el cribado neonatal de la AME

La historia de la alianza para el cribado neonatal de la AME

En febrero de 2020, en el Congreso Científico de AME Europa (Évry, Francia), las organizaciones de pacientes de AME y los clínicos líderes en el campo expresaron su preocupación por la importante pérdida de oportunidades de intervención temprana para los bebés que no son examinados al nacer. Posteriormente, crearon la Alianza Europea para el SBS de AME. El objetivo de la Alianza era acelerar la inclusión de la AME en el programa NBS en Europa, ya que los retrasos en la inclusión de la AME en los programas de cribado tienen como consecuencia que los niños no sean identificados lo suficientemente pronto, perdiéndose así los tratamientos disponibles que salvan vidas.

La Alianza fue pionera por la amplitud de la iniciativa multilateral.

SMA Europe reunió a un amplio público, con otras organizaciones de pacientes como [EURORDIS](#) o [EAMDA](#) (Alianza Europea para la Asociación Neuromuscular), pero también redes médicas y científicas como [EURO NMD](#) (Red Europea de Referencia para las Enfermedades Neuromusculares) y [TREAT-NMD](#), instituciones universitarias y de investigación académica como [la Universidad ningen de Gro-](#) y [Health-Ecore](#) de los Países Bajos y [el Instituto IBIMA](#) de Málaga (España).

Inicialmente, los socios de la Alianza incluían a las tres compañías farmacéuticas que tienen un tratamiento aprobado para la AME (Biogen, Roche y Novartis Gene Therapies) y a los fabricantes de kits de pruebas, Perkin-Elmer (ahora Revvity). En 2021 y 2022, otras empresas se unieron a la Alianza, incluidas Scholar Rock, LaCAR MDX Technologies (ZenTech), ImmunoIVD y Asuragen (una marca de Biotechne). ad- medicum proporcionó apoyo de secretaría para la Alianza en 2020-2022. Posteriormente, SMA Europe asumió las funciones de secretaría.

La Alianza desarrolló, produjo y difundió múltiples herramientas para ayudar a las organizaciones nacionales de pacientes a abogar por la implantación del cribado NBS en sus países. Las herramientas incluían folletos sobre políticas, pósteres y presentaciones para conferencias, vídeos y material para medios de comunicación y redes sociales. La Alianza también desarrolló un conjunto de herramientas para ayudar a las organizaciones nacionales de pacientes a identificar y prepararse para los posibles retos.

El mapa de situación puede consultarse aquí:

www.sma-screening-alliance.org/map

Caja de herramientas y otros recursos:

www.sma-screening-alliance.org/resources

11. La historia de la alianza para el cribado neonatal de la AME

Los grupos de defensa de los pacientes se enfrentan, en sus países, a la hora de abogar por un cribado equitativo y de alta calidad, e incluye sugerencias sobre cómo los grupos de defensa de los pacientes pueden participar mejor en los procesos para apoyar una buena toma de decisiones. Este kit de herramientas puede aplicarse a otros países del mundo y a otras enfermedades además de la AME.

La Alianza también organizó seminarios web para las organizaciones miembro con el fin de educar a las diferentes partes interesadas sobre la NBS para la AME. Además, la Alianza ha proporcionado apoyo a países individuales en colaboración con organizaciones locales de pacientes de AME y trabajo político a nivel nacional y a nivel de la UE en Bruselas.

Toda la información actualizada, el conjunto de herramientas y otros recursos se recopilan y se ponen a disposición del público [en el sitio web de la Alianza](#), donde también hay un mapa actualizado en el que se hace un seguimiento de los avances hacia la SMA NBS en toda Europa.

En 2021, la Alianza publicó un Libro Blanco que resumía los conocimientos actuales y el consenso científico sobre el cribado neonatal de la atrofia muscular espinal y abogaba por una mayor introducción de este método de diagnóstico en toda la población. El Libro Blanco abordaba temas y cuestiones clave para fomentar la introducción del cribado de la AME en los programas nacionales de Europa, y era una recopilación de pruebas científicas y técnicas que los comités nacionales de cribado solicitaban. A petición de las organizaciones nacionales de pacientes de AME, el Libro Blanco se tradujo al español, portugués, rumano y chino.

En 2022, la Alianza ganó el Premio Perla Negra EURORDIS 2022 en la categoría: “Premio EURORDIS a la Empresa por la Participación de los Pacientes” en reconocimiento a su trabajo para promover la implantación temprana del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal en toda Europa.

El trabajo para añadir una nueva enfermedad al panel nacional de cualquier país europeo es ingente y lleva mucho tiempo. Es necesario ir país por país, a veces región por región en algunos estados, con los mismos datos y argumentos similares. Como urgencia para otra enfermedad rara, se puede replicar el trabajo de la Alianza. Sin embargo, la Alianza aboga a nivel de la UE por recomendaciones europeas para todos los paneles de NBS, para evitar una carga tan pesada para cada comunidad individual de enfermedades raras. Después de una recomendación de la UE a favor de añadir una nueva enfermedad rara a la NBS, cada Estado Miembro de la UE puede decidir implementar la recomendación o no. Sin embargo, la justificación científica será cuestionada, evaluada y validada una sola vez, más o menos como la EMA lleva a cabo la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos.

El trabajo realizado por la Alianza ha demostrado que una alianza puede acelerar la implantación del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal. El trabajo de la Alianza podría repetirse en otras zonas geográficas y en otras enfermedades raras, lo que podría contribuir a acelerar la expansión de los programas de cribado neonatal en Europa y en todo el mundo.



Abiusi, E. C.-R. (2024).

270º Taller Internacional ENMC: Consenso para el análisis genético de SMN2 en pacientes con AME 10-12 de marzo de 2023, Hoofddorp, Neherlands. Neuromuscul Disord, 34114-122.

ACMG. (2006).

Grupo de expertos en cribado neonatal del Colegio Americano de Genética Médica. Newborn screening: towards a uniform screening panel and system. Genet Med.;8 (suppl1):1S-252S.

Alías, L. B.-P. (2009).

Actualización mutacional de la atrofia muscular espinal en España: caracterización molecular de 745 pacientes no emparentados e identificación de cuatro nuevas mutaciones en el gen SMN1. Genética humana, 125(1), 29-39.

Bessey, A. C. (2019). Un análisis de costo-efectividad del cribado neonatal para la inmunodeficiencia combinada severa en el Reino Unido. Revista internacional de cribado neonatal, 5(3), 28.

Boardman F. K., S. C. (2018).

Cribado genético neonatal de la atrofia muscular espinal en el Reino Unido: Las opiniones de la población general. Molecular genetics & genomic medicine, 6(1), 99-108.

Boardman, F. K. (2017).

Cribado neonatal de la atrofia muscular espinal: La opinión de las familias y los adultos afectados. Revista americana de genética médica. Parte A, 173(6), 1546-1561.

Boardman, F. K. (2018).

Experiencias de deficiencia, identidad y actitudes hacia el cribado genético: las opiniones de las personas con atrofia muscular espinal. Revista de asesoramiento genético, 27(1), 69-84.

Boemer, F. C. (2019). Cribado neonatal de la AME en el sur de Bélgica. Trastornos neuromusculares : NMD, 29(5), 343-349.

Botkin, J. R. (2016).

Secuenciación del genoma completo y cribado neonatal. Informes actuales de medicina genética, 4(1), 1-6.

Burgard, P. C. (2011).

Breve resumen ejecutivo del informe sobre las prácticas de cribado neonatal de enfermedades raras en los Estados miembros de la Unión Europea, los países candidatos y candidatos potenciales y los países de la AELC. <http://www.isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2016/06/Summary20111018.pdf>.

Calucho, M. B. (2018).

Correlación entre el tipo de AME y el número de copias de SMN2 revisada: Un análisis de 625 pacientes españoles no emparentados y una recopilación de 2834 casos descritos. Trastornos neuromusculares : NMD, 28(3), 208-215.

12. Referencias

Calucho, M. B. (2018).

Correlations between SMA type and SMN2 copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord*, 28(3): 208-15

Chien, Y. H. (2017).

Diagnóstico presintomático de la atrofia muscular espinal mediante cribado en recién nacidos. *The Journal of pediatrics*, 190, 124-129.e1

CLSI. (2013).

Extracción de sangre en papel de filtro para programas de cribado neonatal; norma aprobada - sexta edición. Documento NBS01-A6 del CLSI. Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio.

Cornel, M. R. (2011).

Cribado neonatal en Europa; documento de opinión de expertos. <https://isns-neoscreening.org/wp-content/uploads/2016/06/Expert-opinion-document-on-NBS-FINAL.pdf>

Costa-Roger, M. B.-P. (2021).

La importancia de profundizar en la genética de los genes SMN en el escenario terapéutico de la atrofia muscular espinal. *Int J Mol Sci*, 22(16):9029.

Crawford, T. S. (2023).

Beneficio continuado del nusinersén iniciado en la fase presintomática de la atrofia muscular espinal: actualización a 5 años del estudio NURTURE. *Muscle and Nerve*, Vol 68, Issue 2, Páginas 157-170.

Cuscó, I. B.-P. (2020).

Directrices prácticas para el manejo de situaciones discordantes del número de copias de SMN2 en pacientes con atrofia muscular espinal. *Neurology. Genetics*, 6(6), e530.

D'Amico, A. M. (2011).

Atrofia muscular espinal. *Revista Orphanet de enfermedades raras*, 6, 71.

Dangouloff T., S. L. (2019).

Pruebas clínicas que apoyan el tratamiento precoz de los pacientes con atrofia muscular espinal: Perspectivas actuales. *Therapeutics and clinical risk management*, 15, 1153-1161.

Dangouloff, T. B. (2021).

Revisión sistemática de la literatura sobre la carga económica de la atrofia muscular espinal y las evaluaciones económicas de los tratamientos. *Revista Orphanet de Enfermedades Raras*, 16. 10.1186/s13023-021-01695-7.

Dangouloff, T. V. (2021).

Programas de cribado neonatal de la atrofia muscular espinal en todo el mundo: Dónde estamos y hacia dónde ir. *Trastornos neuromusculares : NMD*, 31(6), 574-582.

12. Referencias

Dangouloff, T., Burghes, A., Tizzano, E. F., et al. (2020).

244º taller internacional de la ENMC: Cribado neonatal en atrofia muscular espinal 10-12 de mayo de 2019, Hoofddorp, Países Bajos. Trastornos neuromusculares, NMD, 30(1), 93-103.

De Vivo, D. C. (2019).

Nusinersen iniciado en lactantes durante la fase presintomática de la atrofia muscular espinal: Resultados provisionales de eficacia y seguridad del estudio de fase 2 NURTURE. Trastornos neuromusculares : NMD, 29(11), 842-856.

Dobrowolski, S. F. (2012).

Newborn screening for spinal muscular atrophy by calibrated short-amplicon melt profiling. Clinical chemistry, 58(6), 1033-1039.

EURORDIS. (2021).

https://download2.eurordis.org/documents/pdf/eurordis_nbs_position_paper.pdf

Eurordis. (2024, May).

Voces sobre el cribado neonatal: La opinión de las personas que viven con una enfermedad rara. Récupéré sur Eurordis: www.eurordis.org/wp-content/uploads/2024/05/RB_NBS_report_vff.pdf

Farrar, M. A. (2015).

Genética de la atrofia muscular espinal: Progresos y retos. Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics, 12(2), 290-302.

Feng, Y. G. (2017).

The next generation of population-based spinal muscular atrophy carrier screening: comprehensive pan-ethnic SMN1 copy-number and sequence variant analysis by massively parallel sequencing. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 19(8), 936-944.

Finkel, R. F. (2023).

RAINBOWFISH: Datos primarios de eficacia y seguridad en lactantes con atrofia muscular espinal (AME) presintomática tratados con risdiplam. Neuromuscular Disorders, Vol.33, S1: S87-S88.

Finkel, R. S. (2014).

Estudio observacional de la atrofia muscular espinal tipo I e implicaciones para los ensayos clínicos. Neurology, 83(9), 810-817.

Finkel, R. S. (2018).

Diagnóstico y tratamiento de la atrofia muscular espinal: Parte 2: Cuidados pulmonares y agudos; medicamentos, suplementos e inmunizaciones; otros sistemas orgánicos; y ética. Trastornos neuromusculares : NMD, 28(3), 197-207.

12. Referencias

GBA. (2020).

<https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/919/>.

Gluscock, J. S. (2020). Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. *Revista de enfermedades neuromusculares*, 7(2), 97-100

Groulx-Boivin, E. O. (2024).

Variabilidad del cribado neonatal en Canadá: Atrofia muscular espinal y más allá. *Can J Neurol Sci*, 51(2);203-209.

Gutierrez-Mateo, C. T. (2019).

Desarrollo de un ensayo multiplex de PCR en tiempo real para el cribado neonatal de SCID, SMA y XLA. *Revista internacional de cribado neonatal*, 5(4), 39.

Heijnen, M. J. (2020).

La revisión de la Atrofia Muscular Espinal en el cribado neonatal.

Recuperado de rivm.nl: www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0105.pdf

Ijzebrink, A. v. (2021).

Informar a los padres sobre el cribado neonatal: un estudio comparativo europeo. *Revista internacional de cribado neonatal*, 7(1), 13.

IPOPI. (2020).

<https://ipopi.org/wp-content/uploads/2020/06/Call-to-Action-NBS-Screen-4-Rare.pdf>

IQWIG. (2020).

Neugeborenenenscreening auf 5q-assozierte spinale Muskelatrophie Bericht Nr.891. Colonia.

Jędrzejowska, M. (2020).

Avances en el cribado neonatal y el diagnóstico presintomático de la atrofia muscular espinal. *Enfermedades neurológicas y neuromusculares degenerativas*, 10, 39-47.

Jalali, A. R. (2020).

Coste-efectividad de nusinersen y el cribado universal de recién nacidos para la atrofia muscular espinal. *The Journal of pediatrics*, 227, 274-280.e2.

Kariyawasam, D. R. (2020).

La implantación del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal: la experiencia australiana. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 22(3), 557-565.

Kato, N. S. (2015).

SMA screening system using dried blood spots on filter paper: application of COP-PCR to the SMN1 deletion test. *The Kobe journal of medical sciences*, 60(4), E78-E85.

12. Referencias

Kay, D. M. (2020).

La implantación del cribado poblacional de recién nacidos revela una baja incidencia de la atrofia muscular espinal. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 22(8), 1296-1302.

Kirschner, J. B. (2020).

Declaración europea de consenso ad-hoc sobre la terapia de sustitución génica para la atrofia muscular espinal. *Revista europea de neurología pediátrica : EJPN : revista oficial de la Sociedad Europea de Neurología Pediátrica*, 28, 38-43.

Klug, C. S.-K. (2016).

Carga de morbilidad de la atrofia muscular espinal en Alemania. *Revista Orphanet de enfermedades raras*, 11(1), 58.

Knoppers, B. B. (2024).

Secuenciación genómica en el cribado neonatal: equilibrio entre el consentimiento y el derecho del niño asintomático de riesgo a ser encontrado. *Eur J Hum Genet*, publicación electrónica antes de impresión.

Kolb, S. J. (2011).

Atrofia muscular espinal: una revisión oportuna. *Archivos de neurología*, 68(8), 979-984.

Kolb, S. J. (2017).

Historia natural de la atrofia muscular espinal de inicio infantil. *Anales de neurología*, 82(6), 883-891

Kraszewski, J. N. (2018).

Estudio piloto de cribado neonatal poblacional de la atrofia muscular espinal en el estado de Nueva York. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 20(6), 608-613.

Lawton, S. H. (2015).

A mixed methods exploration of families' experiences of the diagnosis of childhood spinal muscular atrophy. *Revista europea de genética humana : EJHG*, 23(5), 575-580.

Levene, W. C. (2024).

NBS en la AME. *Levene-Journal*, 112-113.

Lin, C. W. (2015).

Retraso en el Diagnóstico de la Atrofia Muscular Espinal: Una Revisión Sistemática de la Literatura. *Neurología pediátrica*, 53(4), 293-300.

Lin, Y. L. (2019).

Cribado de la atrofia muscular espinal en recién nacidos en China mediante espectrometría de masas de ADN. *Fronteras de la genética*, 10, 1255.

Loeber JG, P. D. (2021).

Revisión del cribado neonatal en Europa: Una perspectiva de la ISNS sobre el estado actual y los avances desde 2010. *Int J Neonatal Screen*, 5 de marzo;7(1):15.

12. Referencias

Loeber, J. G. (2018).

La Unión Europea debería estimular y armonizar activamente las iniciativas de cribado neonatal. *Revista internacional de cribado neonatal*, 4(4), 32.

Loeber, J. G. (2021).

Neonatal screening in Europe revisited; an ISNS-perspective on the current state and developments since 2010. *Revista internacional de cribado neonatal*, 7(1), 15.

López-Bastida, J. P.-L.-R. (2017).

Costes socioeconómicos y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con atrofia muscular espinal (AME) en España. *Revista Orphanet de enfermedades raras*, 12(1), 141.

Müller-Felber, W. V. (2020).

Lactantes diagnosticados de atrofia muscular espinal y 4 copias de SMN2 mediante cribado neonatal: ¿oportunidad o carga? *Revista de enfermedades neuromusculares*, 7(2), 109-117.

Medic, G. K. (2017).

¿Valoran los pagadores la rareza? Un análisis de la relación entre la rareza de la enfermedad y los precios de los medicamentos huérfanos en Europa. *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1299665.

Mercuri, E. F. (2018).

Solicitar Diagnóstico y manejo de la atrofia muscular espinal: Parte 1: Recomendaciones para el diagnóstico, rehabilitación, cuidados ortopédicos y nutricionales. *Trastornos neuromusculares : NMD*, 28(2), 103-115.

Neumann, P. e. (2022).

Historia y futuro de la "Flor de Valor ISPOR": Cómo abordar las limitaciones del análisis coste-efectividad convencional. *Value in Health*, volumen 25, número 4P558-565

NL, H. C. (2019).

<https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/07/23/neonatal-screening-for-spinal-muscular-atrophy>

Oskoui M, D. T. (2024).

Cribado universal de la atrofia muscular espinal en recién nacidos. *JAMA Pediatría*, 178(6):520-521.

Oskoui, M. L. (2007).

The changing natural history of spinal muscular atrophy type I. *Neurology*, 69(20), 1931-1936.

Pearn J. (1978).

Estudios de incidencia, prevalencia y frecuencia génica de la atrofia muscular espinal crónica infantil. *Journal of medical genetics*, 15(6), 409-413.

12. Referencias

Peeters, K. C. (2014).

Diversidad clínica y genética de las atrofas musculares espinales proximales SMN1-negativas. *Brain: a journal of neurology*, 137(Pt 11), 2879-2896.

Peña-Longobardo, L. M.-R.-M. (2020).

El impacto económico y la calidad de vida relacionada con la salud de la atrofia muscular espinal. Un análisis en toda Europa.

Revista internacional de investigación medioambiental y salud pública, 17(16), 5640.

Prior, T. W. (2010).

Cribado de recién nacidos y portadores de atrofia muscular espinal. *Revista americana de genética médica. Parte A*, 152A(7), 1608-1616.

Pyatt, R. E. (2007).

Assessment of liquid microbead arrays for the screening of newborns for spinal muscular atrophy. *Química clínica*, 53(11), 1879-1885.

Rawlins, M. B. (2010).

Farmacoeconomía: El enfoque del NICE para la toma de decisiones. *Revista británica de farmacología clínica*, 70(3), 346-349.

Schlender, M. G.-R. (2016).

Determinación del valor de las tecnologías médicas para tratar trastornos ultra raros: declaración de consenso. *Journal of market access & health policy*, 4, 10.3402/jmahp.v4.33039.

Schorling, D. B. (2019).

Discrepancia en la redeterminación del número de copias de SMN2 en niños con AME. *Neurology*, 93(6): 267-9.

Schorling, D. C. (2020).

Avances en el tratamiento de la atrofia muscular espinal: nuevos fenotipos, nuevos retos, nuevas implicaciones asistenciales. *Revista de enfermedades neuromusculares*, 7(1), 1-13.

Schwartz, O. V. (2024).

Efectividad clínica del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Pediatr*, 178(6):540-547.

Serra-Juhe, C. &. (2019).

Perspectivas del consejo genético para la atrofia muscular espinal en la nueva era terapéutica: intervención pre-sintomática precoz y test en menores. *Revista europea de genética humana: EJHG*, 27(12), 1774-1782.

Shinohara, M. N. (2019).

Un sistema novedoso para el cribado de la atrofia muscular espinal en recién nacidos: Estudio piloto japonés. *Revista internacional de cribado neonatal*, 5(4), 41.

12. Referencias

Singh, R. N. (2017).

Papel diverso de la proteína de supervivencia de la motoneurona. *Biochimica et biophysica acta. Mecanismos de regulación génica*, 1860(3), 299-315.

Strauss KA, F. M. (2022).

Onasemnogene abeparvovec para lactantes presintomáticos con tres copias de SMN2 en riesgo de atrofia muscular espinal: el ensayo de fase III SPRINT. *Nat Med.*, 28(7):1390-1397.

Strauss, K. F. (2022).

Onasemnogene abeparvovec para lactantes presintomáticos con dos copias de SMN2 en riesgo de atrofia muscular espinal tipo 1: el ensayo de fase III SPRINT. *Nat Med*, 28, 1381-1389.

Tataru, E. O. (2024).

Incorporación de una nueva enfermedad en los programas de cribado neonatal en Europa: el estudio de caso de la atrofia muscular espinal. *Rare Dis Orphan Drugs J*, 3:26.

Taylor, J. L. (2015).

Prueba de cribado de manchas de sangre de recién nacidos mediante PCR multiplexada en tiempo real para detectar simultáneamente atrofia muscular espinal e inmunodeficiencia combinada grave. *Química clínica*, 61(2), 412-419.

Therrell BL. (2001).

Dilemas de la política estadounidense de cribado neonatal para el siglo XXI. *Molecular genetics and metabolism*, 74(1-2), 64-74.

Tomokazu, K. S. (2023).

Cribado neonatal de la atrofia muscular espinal en Osaka: retos de un estudio piloto japonés. *Brain and Development*, volumen 45, número 7, páginas 363-371.

Vallejo-Torres, L. C. (2015).

Análisis coste-efectividad de un programa nacional de cribado neonatal del déficit de biotinidasa. *Pediatrics*, 136(2), e424-e432.

van der Ploeg, C. P. (2019).

Coste-efectividad del cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave. *Revista europea de pediatría*, 178(5), 721-729.

van der Ploeg, C. P.-v.-v. (2015).

Rentabilidad del cribado neonatal de la fibrosis quística determinada con datos reales. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 14(2), 194-202.

12. Referencias

Vandermeulen, C. G. (2020).

Un innovador método de cribado de AME directamente a partir de manchas de sangre seca. 6. Int J Neonatal Screen www.mdpi.com/2409-515X/6/1/12/htm

Verhaart, I. R. (2017).

Prevalencia, incidencia y frecuencia de portadores de la atrofia muscular espinal ligada a 5q - una revisión de la literatura. Revista Orphanet de enfermedades raras, 12(1), 124.

Vidal-Folch, N. G. (2018).

Multiplex Droplet Digital PCR Method Applicable to Newborn Screening, Carrier Status, and Assessment of Spinal Muscular Atrophy. Química clínica, 64(12), 1753-1761.

Vill, K. K. (2019).

Un año de cribado de AME en recién nacidos - Resultados de un proyecto piloto alemán. Revista de enfermedades neuromusculares, 6(4), 503-515.

Vitte, J. F. (2007).

Caracterización refinada de la expresión y estabilidad de los productos del gen SMN. The American journal of pathology, 171(4), 1269-1280.

Wang, C. H. (2007).

Declaración de consenso sobre los cuidados estándar en la atrofia muscular espinal. Revista de neurología infantil, 22(8), 1027-1049.

Weng, W. C. (2020).

Cambios de CMAP al inicio de los síntomas y durante el tratamiento en pacientes con atrofia muscular espinal: lecciones aprendidas del cribado neonatal. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics, 23(2), 415-420.

Whitmire S., B. L. (2023, 28-30 de junio).

Cribado neonatal de la atrofia muscular espinal en Estados Unidos: Perspectivas de múltiples fuentes de datos del mundo real. 2023 Annual SMA (presentación de póster). Elk Grove Village, IL: Cure SMA.

Wilson&Jungner. (1968).

Principios y práctica del cribado de enfermedades. Public Health Papers 34.

BSC

Los mejores cuidados de apoyo

CDC

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

CE

Relación coste-eficacia

CF

Fibrosis quística

CHOP-INTEND

Puntuación de la prueba infantil de trastornos neuromusculares del Hospital Infantil de Filadelfia

COP-PCR

Reacción en cadena de la polimerasa con cebado de oligonucleótidos competitivo

EPC

Mancha de sangre seca

ddPCR

Reacción en cadena de la polimerasa digital en gotas

DMT

Terapia modificadora de la enfermedad

EAMDA

Alianza Europea para la Asociación de Enfermedades Neuromusculares

ESE

Potenciador de empalme exónico

ESS

Silenciador de empalme exónico

PIB

Producto interior bruto

HCPs

Profesionales sanitarios

HINE

Examen neurológico infantil de Hammersmith

HRMA

Análisis de fusión del ADN de alta resolución

HTA

Evaluación de tecnologías sanitarias

IRDiRC

Consortio Internacional de Investigación sobre Enfermedades Raras

IQWIG

Instituto de Calidad y Eficiencia Sanitarias (Alemania)

ISNS

Sociedad Internacional de Detección Neonatal

LÁMPARA

Amplificación isotérmica mediada por bucle

MLPA

Amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple

ARNm

Ácido ribonucleico mensajero

NBS

Cribado neonatal

NSQAP

Programa de garantía de calidad de los cribados neonatales

PCR

Reacción en cadena de la polimerasa

AVAC

Años de vida ajustados por calidad

qPCR

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real

SCID

Inmunodeficiencia combinada grave

SMA

Atrofia muscular espinal

SMN

Supervivencia de la motoneurona

snRNP

Pequeña proteína ribonuclear nuclear

VDP

Disposición a pagar

XLA

Agammaglobulinemia ligada al X

14 Agradecimientos

Versión 1 del Libro Blanco: publicado en 2021

Se recibieron contribuciones en especie de voluntarios de SMA Europe e.V. (Marie-Christine Ouillade, Kacper Rucinski, y Vanessa Christie-Brown), TREAT-NMD, EURORDIS, y admedicum Business for Patients. Liz Ryburn de SMA UK revisó amablemente el Libro Blanco.

La Dra. Raquel Yahyaoui, el Dr. Cornelis Boersma y el Dr. Maarten Postma han contribuido generosamente con sus conocimientos.

Gracias a la Dra. Nathalie Goemans, el Dr. Wolfgang Müller-Felber, el Dr. Laurent Servais, el Dr. Eduardo Tizzano, el Dr. Danilo Francesco Tiziano, Olga Germanenko y Marie-Christine Ouillade por participar en la mesa redonda que dio lugar al texto que figura en el capítulo 5.8. Existe una política consensuada sobre a quién tratar.

Miembros del Comité Directivo en 2021:

- Presidenta: Marie-Christine Ouillade, SMA Europe e.V.
- Kacper Rucinski, SMA Europe e.V.
- Dra. Nathalie Goemans, Centro Neuromuscular de Referencia, Departamento de Pediatría y Neurología Infantil, Hospitales Universitarios de Lovaina, Bélgica.
- Jana Popova, Alianza Europea de Asociaciones de Trastornos Neuromusculares (EAMDA)
- Gulcin Gumus, Doctor, EURORDIS
- Dr. Eduardo Tizzano, Pediatra y Director del Departamento de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Libro Blanco actualizado: publicado en 2024

Las contribuciones en especie corrieron a cargo de voluntarios de SMA Europe e.V. (Marie-Christine Ouillade, Kacper Rucinski) y expertos clínicos en AME: Monika Gos, Eduardo Tizzano y Liesbeth de Waele.

Comité de Dirección en 2024:

- Presidenta: Marie-Christine Ouillade, SMA Europe e.V.
- Directora del proyecto: Dra. Laura Gumbert, SMA Europe e.V.
- Jana Popova, Alianza Europea de Asociaciones de Trastornos Neuromusculares (EAMDA)
- Prof. Dra. Liesbeth de Waele, Centro Neuromuscular de Referencia, Departamento de Pediatría y Neurología Infantil, Hospitales Universitarios de Lovaina, Bélgica.
- Dr. Eduardo Tizzano, Pediatra y Director del Departamento de Genética Clínica y Molecular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España
- Prof. Dra. Monika Gos, Instituto de la Madre y el Niño, IMiD Kierownik Pracowni, Varsovia, Polonia
- Kacper Rucinski, SMA Europe e.V.
- Jonathan O'Grady, SMA Irlanda
- Michelle Levene, 161 Consulting Ltd.

Este Libro Blanco actualizado ha sido posible gracias a subvenciones educativas no restringidas de Biogen, Novartis Gene Therapies, Roche, Revvity, LaCAR MDX Technologies, Asuragen, Scholar Rock e ImmunoVD.

Un agradecimiento especial y una inmensa gratitud a los miembros del Comité Directivo que se reunió periódicamente de forma voluntaria y garantizó el éxito del Libro Blanco.

Declaración sobre conflictos de intereses

Todos los autores recogieron declaraciones sobre conflictos de intereses, que están disponibles en el archivo.

Todos los gráficos y recursos visuales incluidos en este documento son propiedad de SMA Europe.

Diseño y dirección artística: Elena Díez | elenadiez.es

Con el apoyo de Akshat Rastogi | www.behance.net/akshatrastogi409 Este Libro Blanco se finalizó el 12 de diciembre de 2024.

Traduction en français de l'anglais à l'aide d'une intelligence artificielle en avril 2025.

ISSN 3104-9427

Livre blanc de l'alliance SMA NBS

