

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Curso 2018/2019



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

NUSINERSEN EN EL TRATAMIENTO DE LA
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL:
EXPERIENCIA EN PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO RÍO HORTEGA

Autora: Marina Torío Salvador

Tutor: Ramón Cancho Candela

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1. Patogenia.....	3
2.2. Manifestaciones clínicas.....	4
2.3. Diagnóstico.....	5
2.4. Tratamiento.....	6
2.4.1. Manejo sintomático y tratamiento de soporte.....	6
2.4.2. Nuevas opciones terapéuticas.....	7
3. OBJETIVOS.....	9
4. PACIENTES Y MÉTODOS.....	9
4.1. Población de estudio.....	9
4.2. Métodos.....	9
5. RESULTADOS.....	9
5.1. Pacientes con diagnóstico de AME evaluados en Pediatría del HURH	9
5.2. Pacientes con diagnóstico de AME bajo tratamiento con nusinersen en Pediatría HURH.....	10
5.3. Establecimiento del circuito asistencial de tratamiento.....	10
5.4. Tratamiento con nusinersen.....	12
5.5. Evolución de pacientes bajo tratamiento.....	12
6. DISCUSIÓN.....	14
7. CONCLUSIONES.....	18
8. BIBLIOGRAFÍA.....	19

1. RESUMEN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa que conlleva una pérdida de fuerza progresiva e hipotonía. Se trata de una enfermedad genética debida a mutaciones en el gen SMN1, lo que ocasiona un déficit de la proteína de supervivencia de motoneuronas (SMN). El gen SMN2 suple parcialmente la función del gen dañado; en función del número de copias de dicho gen existen diferentes formas clínicas, más o menos severas. La AME es una enfermedad discapacitante, y mortal en sus formas más severas. Hasta el momento únicamente se ha podido ofrecer tratamiento sintomático, pero en 2016 se inició el uso clínico de nusinersen (Spinraza®), un oligonucleótido antisentido de administración intratecal que logra aumentar la cantidad de proteína SMN funcionante, tratando la enfermedad desde su base molecular. En mayo de 2018 se administró por primera vez en nuestra Comunidad Autónoma, en el Hospital Universitario Río Hortega (HURH), y en un año se han administrado un total de 34 dosis a pacientes pediátricos. Durante este tiempo han sido tratados en pediatría del HURH seis pacientes; uno de ellos ha fallecido, y el resto han estabilizado su enfermedad y no han mostrado efectos secundarios derivados del tratamiento. Aún es demasiado pronto para sacar conclusiones a largo plazo, pero la situación es esperanzadora para esta enfermedad, aunque también se plantean importantes retos en relación a los costes y resultados

ABSTRACT

Spinal muscular atrophy (SMA) is a neurodegenerative disease that leads to progressive weakness and hypotonia. It's a genetic disease involving mutations on the SMN1 gen that lead to a decreased production of the survival motor neuron (SMN) protein. There's another gene, SMN2, that can partially make up for the damaged gen; there are five SMA types, with different severity, according to the number of SMN2 copies. SMA is a disabling disease, deadly in its most severe types. Until now the only treatment available has been supportive care; however, in 2016 nusinersen (Spinraza®) started its clinical use. Nusinersen is an antisense oligonucleotide that increases the production of functional SMN protein, thus acting on the molecular basis of the disease. In May 2018 nusinersen was first used in our Autonomous Community, in Hospital Universitario Río Hortega (HURH), and within a year 34 doses have been delivered in pediatric patients. Six patients have been treated during this year in HURH; one of them died, and in the others, the disease is stabilized, without secondary effects. It is still too soon to draw any long term conclusions, but situation is hopeful, although some challenges are raised in relation with costs and results.

2. INTRODUCCIÓN

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad crónica neurodegenerativa que se caracteriza por pérdida de fuerza progresiva e hipotonía (1). Se produce como consecuencia de una pérdida mantenida de motoneuronas α en el asta anterior de la médula espinal y en núcleos bulbares (2), lo que determina la aparición de atrofia muscular.

Es una enfermedad genética hereditaria que se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómica recesiva (1). Tiene una incidencia de 1/10.000 nacidos vivos y una prevalencia de 1-2/10.000 personas (2), siendo la causa monogénica más común de muerte infantil (1). La frecuencia de portadores varía según áreas geográficas, pero se han comunicado cifras de hasta 1/54 (3).

2.1. Patogenia

En un 95% de los casos, el mecanismo genético subyacente es la delección en homocigosis del exón 7 del gen SMN1, localizado en el cromosoma 5q13.2; se habla entonces de AME 5q (3). El gen SMN1 codifica la proteína de supervivencia de las motoneuronas (SMN), cuyo déficit causa la apoptosis acelerada de estas células. A pesar de su nombre, la proteína SMN se expresa en el núcleo y citoplasma de todos los tejidos. Desempeña varias funciones, siendo la más conocida su participación en el ensamblaje de las snRNPs del espliceosoma, por lo que su déficit supone una disminución en la formación de ARNm. Sin embargo, es en las motoneuronas inferiores (y especialmente en las que inervan la musculatura proximal) donde más se manifiesta este déficit (4,5).

Existe un gen centromérico a SMN1, el gen SMN2, que se diferencia del primero únicamente en un cambio de citosina por timina en un sitio de splicing del exón 7. Esto ocasiona que la mayor parte del mRNA producido carezca del exón 7, con lo que la proteína resultante es no funcionante e inestable. Existe un 10-15% de mRNA que sí contiene el exón 7 y se traduce a proteína funcionante, por lo que el gen SMN2 suple en parte la falta del SMN1 (1,3). El número de copias del gen SMN2 en la población general oscila entre 1 y 8 (1).

Existen otros genes cercanos al SMN1 (NAIP, c212/h4F5, Btf2-p44n) cuyas alteraciones pueden influir en la expresión de la enfermedad (5).

2.2. Manifestaciones clínicas

Se distinguen distintas formas clínicas o fenotipos dentro de la AME, en función de la edad de inicio de los síntomas y del máximo hito motor que el paciente sea capaz de alcanzar. En realidad se trata de un espectro, por lo que hasta un 25% de los pacientes no pueden ser clasificados fácilmente (3). Independientemente del fenotipo, todos los casos se caracterizan por debilidad progresiva y atrofia, simétrica y más acusada en los músculos proximales y en las extremidades inferiores (3). Los reflejos osteotendinosos profundos están disminuidos o ausentes. No existen alteraciones cognitivas ni esfinterianas (1). La mayor pérdida de función motora ocurre con el debut de la enfermedad, avanzando después más lentamente (2). Se trata de una enfermedad siempre progresiva y degenerativa, con importante merma en calidad de vida, autonomía y capacidades funcionales, con elevados costes sociales y económicos, y que lleva a la muerte de forma más o menos prematura según la forma clínica.

Las características clínicas de cada fenotipo son (1,3):

- **AME tipo 0:** los síntomas comienzan en el periodo intrauterino, apreciándose una disminución de los movimientos fetales durante el tercer trimestre. El recién nacido muestra una importante hipotonía generalizada, y puede existir artrogriposis. La insuficiencia respiratoria está presente desde el nacimiento, por lo que los pacientes necesitan soporte respiratorio hasta su muerte, generalmente antes del mes de vida (siempre antes de los 6 meses). Puede asociarse a malformaciones cardíacas, siendo el único subtipo de AME que se ha asociado a malformaciones congénitas.

- **AME tipo 1 o enfermedad de Werdnig-Hoffmann:** es la forma más grave y la más común (50%). Los síntomas comienzan antes de los 6 meses de vida y progresan rápidamente hasta causar la muerte antes de los 2 años, aunque el manejo activo puede prolongar la supervivencia en algunos pacientes (2). Se distinguen tres subtipos en función de la aparición de síntomas y del control cefálico. En el tipo IA los síntomas aparecen en el primer mes de vida y nunca se adquiere el control cefálico; en el tipo IB aparecen tras cumplir un mes y pueden adquirir control cefálico parcial. En el IC los síntomas aparecen tras los tres meses de edad y los pacientes pueden adquirir control cefálico (6). En ningún caso consiguen sentarse sin ayuda. La hipotonía es generalizada y hace que el niño adopte una actitud en libro abierto. Los reflejos están muy disminuidos y aparecen fasciculaciones linguales (típicas de esta patología). Además, existe disfagia y llanto débil por afectación bulbar (5,7). La debilidad de los músculos respiratorios afecta más a los músculos intercostales que al diafragma,

condicionando un tórax en campana. Existe insuficiencia respiratoria y dificultad para movilizar las secreciones. La cognición es normal.

- **AME tipo 2 o enfermedad de Dubowitz:** los síntomas comienzan antes de los 18 meses de vida, y condicionan una esperanza de vida disminuida, con una mayoría de pacientes que fallecen antes de los 35 años (8). Los pacientes son capaces de sentarse por sí mismos, aunque suelen acabar perdiendo esta habilidad y nunca llegan a alcanzar la deambulación autónoma. Además de las fasciculaciones en la lengua, es característico un temblor denominado minipolimioclonus. Presentan múltiples problemas ortopédicos, como escoliosis y contracturas musculares. La insuficiencia respiratoria es la norma y es la habitual causa de muerte; es de tipo restrictivo y está determinada tanto por la debilidad muscular como por la escoliosis. También puede existir compromiso bulbar (2).

- **AME tipo 3 o enfermedad de Kugelberg-Welander:** los síntomas comienzan después de los 18 meses, cuando el paciente ya ha alcanzado la deambulación. Se distinguen dos subtipos: AME tipo IIIA, cuando los síntomas aparecen antes de los 3 años, y AME tipo IIIB, cuando los síntomas aparecen más tarde (9). Aparece progresivamente debilidad en los miembros inferiores, perdiendo la capacidad de deambular en la 3ª o 4ª década de vida. Frecuentemente presentan temblor distal (5). Generalmente no sufren escoliosis ni insuficiencia respiratoria, y tienen una expectativa de vida normal.

- **AME tipo 4:** de inicio en la edad adulta. La mayor parte de los pacientes no pierden la capacidad de andar por sí solos, y su expectativa de vida se acerca a la de la población general.

Existe cierta correlación genotipo-fenotipo relacionada con el número de copias SMN2. Suele existir mayor gravedad cuanto menor es el número de copias de este gen. Así, en la AME tipo 1 suele haber 2-3 copias del gen SMN2, 3 en la AME tipo 2, 3-4 en la AME tipo 3 y más de 4 en la AME tipo 4 (1).

2.3. Diagnóstico

Se debe sospechar atrofia muscular espinal en aquellos pacientes que presenten debilidad de cinturas o hipotonía, con arreflexia en todos los reflejos osteotendinosos o en la mayoría de ellos. Signos típicos según la edad son la posible presencia de fasciculaciones linguales, temblor (minipolimioclonus), tórax en quilla en lactantes, cognición normal, etc (1). El diagnóstico diferencial varía en función de la edad de inicio de los síntomas, e incluye enfermedades neuromusculares congénitas,

degenerativas, vasculares, traumáticas, metabólicas y postinfecciosas (1). En la actualidad, el diagnóstico definitivo se alcanza mediante un estudio genético que demuestre la delección en homocigosis del gen SMN1 u otra mutación compatible (1). Otras pruebas complementarias ayudan al diagnóstico de exclusión (electromiografía, RMN medular y muscular, biopsia muscular, etc) pero no suelen realizarse si la clínica es orientativa (5). El diagnóstico genético puede realizarse en el periodo neonatal, por lo que se podría incorporar a los test de screening neonatal una vez se tenga evidencia de que existe un tratamiento efectivo para la enfermedad.

2.4. Tratamiento

2.4.1. *Manejo sintomático y tratamiento de soporte*

Históricamente, el tratamiento de la AME ha sido un tratamiento de soporte dirigido a tratar las comorbilidades de la enfermedad (principalmente respiratorias, ortopédicas y nutricionales), para lo que es fundamental un equipo multidisciplinario. Las mejoras en el manejo de las diferentes complicaciones han logrado un aumento en la esperanza de vida de estos pacientes (7). En el manejo respiratorio (2,3) es necesario tener en cuenta que existe insuficiencia respiratoria, principalmente restrictiva, y dificultad para movilizar las secreciones, con lo que aumenta el riesgo de broncoaspiración y de infecciones respiratorias recurrentes. La dificultad respiratoria se hace más evidente durante el sueño, ya que en posición supina la respiración depende menos del diafragma, que suele estar menos afectado (3). Se recomienda el uso de aspiradores de secreciones manuales y de oxímetros nocturnos. La aparición de hipoventilación nocturna se puede detectar mediante polisomnografía, y es criterio de iniciar ventilación mecánica no invasiva (VMNI) nocturna. También está indicado aplicar VMNI cuando aparezca insuficiencia respiratoria y, de manera preventiva, ante una infección respiratoria. En los pacientes con AME tipo 1 se ha observado un aumento en la supervivencia y en la calidad de vida con una implantación temprana de soporte ventilatorio no invasivo (1–3). El uso de medidas invasivas (ej. traqueotomía) debe debatirse con la familia y un comité multidisciplinario, en el que debería participar un equipo de cuidados paliativos.

Para prevenir o tratar las contracturas musculares son de utilidad los ejercicios de estiramiento pasivos y el uso de ortesis (1,3), aunque los corsés deben usarse con cautela para no empeorar la función respiratoria (10). En el tratamiento de la escoliosis es de elección la cirugía; actualmente se prefiere realizar una intervención precoz, sin necesidad de esperar a que finalice el crecimiento (2). Si es posible, es muy

recomendable realizar algún tipo de actividad física, siendo de elección las actividades acuáticas y los deportes adaptados (3).

Es importante lograr un estado nutricional óptimo para no acelerar la pérdida de masa muscular. En la AME tipo 1 la dificultad para la deglución puede causar malnutrición y fallo de medro; en estos pacientes debe considerarse la necesidad de una gastrostomía precoz para asegurar una correcta alimentación (1). La debilidad de la musculatura esofágica aumenta el riesgo de disfagia, atragantamiento y aspiración, que debe vigilarse en los pacientes con AME más severas (tipos 1 y 2). Cuando aparezcan estos síntomas debe considerarse el uso de espesantes alimentarios (3). Los pacientes que no son capaces de caminar son propensos al sobrepeso (3), por lo que se debe hacer un seguimiento individualizado. Otras complicaciones que pueden asociarse son reflujo gastroesofágico, diarrea y déficit de vitamina D y calcio (que debe suplementarse) (3).

Un capítulo importante en el seguimiento de los pacientes AME es el de monitorizar su funcionalidad motora mediante el uso de escalas. Estas herramientas permiten la comparación de la evolución de pacientes específicos con la historia natural establecida para cada subgrupo de AME. La realización de estas escalas requiere de personal entrenado específicamente. Las más importantes y empleadas para monitorizar a los pacientes AME, según edad y posibilidad de deambulación o no, son las siguientes: 1) Test de marcha durante seis minutos (aplicable solo a pacientes ambulantes) (11) 2) Escala Funcional Motora de Hammersmith (HFMSE) (12) 3) Escala para Extremidades Superiores Revisada (RULM) (13) 4) CHOP Intend (14). Estas tres últimas han sido diseñadas específicamente para la valoración motora de pacientes con AME (15).

2.4.2. *Nuevas opciones terapéuticas*

El avance en el conocimiento de las bases moleculares de la AME ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas específicamente a tratar la base fisiopatológica, es decir, a aumentar la expresión de la proteína SMN (3). Dentro de estas nuevas líneas de tratamiento se encuentran nusinersen, terapia génica (AVXS-101) y otras pequeñas moléculas administradas vía oral (por ejemplo, branaplam y risdiplam, dos moduladores del empalme de SMN2, y reldesemtiv, un activador de las troponinas musculares) (7). Nusinersen es el único aprobado por la FDA (diciembre 2016) y la EMA (junio 2017), y su uso está reglado en España por la Agencia Española del Medicamento. Dado el elevado coste del fármaco, y la complejidad de su administración, el Ministerio de Sanidad implementó en 2018 un plan nacional que

asegura la financiación, acceso y uso homogéneo del fármaco en todas las Comunidades Autónomas, incluyendo un registro nacional de pacientes tratados (SISTAME), con unos criterios definidos de indicación de tratamiento, discontinuación y suspensión. Cada Comunidad Autónoma nombró centros hospitalarios de referencia en función de su experiencia y volumen de pacientes, siendo el Complejo Asistencial de Salamanca y HURH de Valladolid los elegidos en Castilla y León. Debe tenerse en cuenta para evaluar la necesidad de establecer circuitos e indicaciones de inclusión y exclusión de tratamiento el coste del fármaco, que en la actualidad es de 70.000 euros/dosis (420.000 euros/paciente/año si se administran las dosis de carga).

Nusinersen es un oligonucleótido antisentido (OAS), un ácido nucleico de cadena única que modifica el pre-mRNA de SMN2 para aumentar la producción de proteína SMN funcional (16). Para realizar su función se une a una región silenciadora de splicing en el intrón 7 del pre-mRNA del gen SMN2, desplazando a factores de splicing y logrando que un mayor porcentaje de mRNA contenga el exón 7 y, por tanto, que se sintetice una mayor cantidad de proteína funcional (7,15). Su eficacia ha sido demostrada en varios ensayos clínicos. Uno de ellos es el estudio ENDEAR (17), un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyo objetivo fue estudiar la eficacia y seguridad de nusinersen en pacientes pediátricos afectados de AME 5q con dos copias del gen SMN2 e inicio de los síntomas antes de los 6 meses. El estudio no llegó a completarse, ya que en un análisis de resultados intermedios se observó que el grupo tratado con nusinersen mostraba una mejoría en la función motora (medida mediante la escala HINE) estadísticamente significativa. En el análisis final se constató esta mejoría motora y se detectó también que la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos (muerte o necesidad de ventilación asistida permanente) era mayor en el grupo tratado con nusinersen que en el grupo control. Adicionalmente, se observó que nusinersen aportaba mayor beneficio a aquellos pacientes con menor tiempo de evolución de la enfermedad. Posteriormente se realizó otro ensayo clínico, en el que se estudiaron pacientes con un debut sintomático posterior a los 6 meses. En dicho estudio también se observó una mejoría estadísticamente significativa en la función motora en el grupo tratado con nusinersen respecto al grupo controlado con placebo, en el que la función motora empeoró (7). En ninguno de los ensayos clínicos se identificaron reacciones adversas significativas, aunque sí se ha reportado la aparición de trombocitopenia y proteinuria moderada (7). Los OAS no atraviesan bien la barrera hematoencefálica (7), por lo que la administración es por vía intratecal, principalmente mediante punción lumbar, y en forma de bolo (12 mg en 5 ml) durante 1-3 minutos. Se recomienda la extracción de

una cantidad equivalente de LCR previa a la infusión. La pauta de administración consiste en cuatro dosis de carga administradas los días 0, 14, 28 y 63, seguidas de dosis de mantenimiento cada cuatro meses (18).

3. OBJETIVOS

- Estudio descriptivo de los pacientes pediátricos afectos de AME evaluados en el servicio de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega (HURH) de Valladolid durante el periodo 2018-2019 (iniciando y acabando en mayo).
- Descripción del procedimiento de tratamiento y su puesta en marcha en el HURH mediante un circuito asistencial multidisciplinar.
- Descripción de la evolución clínica del grupo de pacientes tratados durante el periodo de estudio.

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. Población de estudio

Se han seleccionado los pacientes diagnosticados de AME que han sido seguidos por el servicio de Pediatría del HURH durante los años 2018-2019. Posteriormente, se ha procedido a seleccionar los pacientes que han recibido tratamiento con nusinersen en el HURH, al cumplir los criterios de inclusión de tratamiento indicados por el Ministerio de Sanidad (anexo 1). Se han recogido los datos disponibles hasta el 06/05/19, fecha en la que se ha completado el análisis.

4.2. Métodos

La selección de pacientes se ha realizado mediante el registro de pacientes de neurología pediátrica del HURH, describiéndose sus características clínicas mediante el uso de sus historias clínicas. El acceso a las mismas se ha realizado por el alumno siempre bajo la supervisión del Tutor del estudio.

5. RESULTADOS

5.1. Pacientes con diagnóstico de AME evaluados en Pediatría del HURH

Se exponen en la tabla 1 los pacientes diagnosticados de AME y evaluados en pediatría del HURH durante el periodo 2018-2019.

Tabla 1: pacientes con AME evaluados en pediatría HURH (2018-2019)

Paciente	Área de salud	Sexo	Edad (mayo19)	Tipo AME	Copias SMN2	Tratamiento nusinersen
1	Valladolid Oeste	Mujer	5a 9m	II	3	SÍ
2	Valladolid Oeste	Mujer	10a 1m	II	2	SÍ
3	Valladolid Este	Varón	12a 8m	II	3	SÍ
4	Palencia	Mujer	12a 8m	II	3	SÍ
5	Valladolid Oeste	Mujer	12a 5m	II	2	SÍ
6	Palencia	Varón	Fallecido*	Ib	2	SÍ
7	Valladolid Oeste	Mujer	1a 9m	Ic	2	SÍ **
8	Valladolid Este	Varón	5a 1m	II	3	NO

* Fallecido a los 5 meses de edad.

** Tratamiento realizado en otro centro, fuera de la Comunidad Autónoma.

5.2. Pacientes con diagnóstico de AME bajo tratamiento con nusinersen en Pediatría HURH

Han recibido tratamiento con nusinersen en el HURH, por cumplir criterios de inclusión, los pacientes 1, 2, 3, 4, 5 y 6 (Tabla 1). El paciente número 7 recibe dicho tratamiento en otro centro (Pediatría, Hospital Universitario La Paz -Madrid-) por haberse iniciado tratamiento antes del nombramiento del HURH como centro de referencia autonómico, manteniéndose en su centro original. El paciente número 8 no cumplía criterios de inclusión, al presentar una malformación medular (siringomielia), que impide la punción lumbar, y retraso en el desarrollo/discapacidad intelectual por cromosomopatía (duplicación 16p11.2). Por tanto, son 6 los pacientes incluidos en el protocolo de tratamiento con nusinersen durante el periodo considerado.

5.3. Establecimiento del circuito asistencial de tratamiento

Se estableció un circuito asistencial que se resume de manera gráfica en las figuras 1 y 2. El responsable de Neurología pediátrica fue el encargado del diagnóstico, coordinación, evaluación de criterios de tratamiento, envío al resto de especialistas para evaluación y clasificación como “Espalda sencilla o difícil”. La inclusión de un paciente en esta segunda categoría incluye la coordinación con el servicio de Anestesia para realizar el procedimiento mediante punción lumbar en quirófano, con guía radiológica y bajo sedación. Este protocolo asistencial fue aprobado por la Gerencia del centro.

Figura 1A: circuito asistencial para AME en tratamiento con nusinersen, HURH

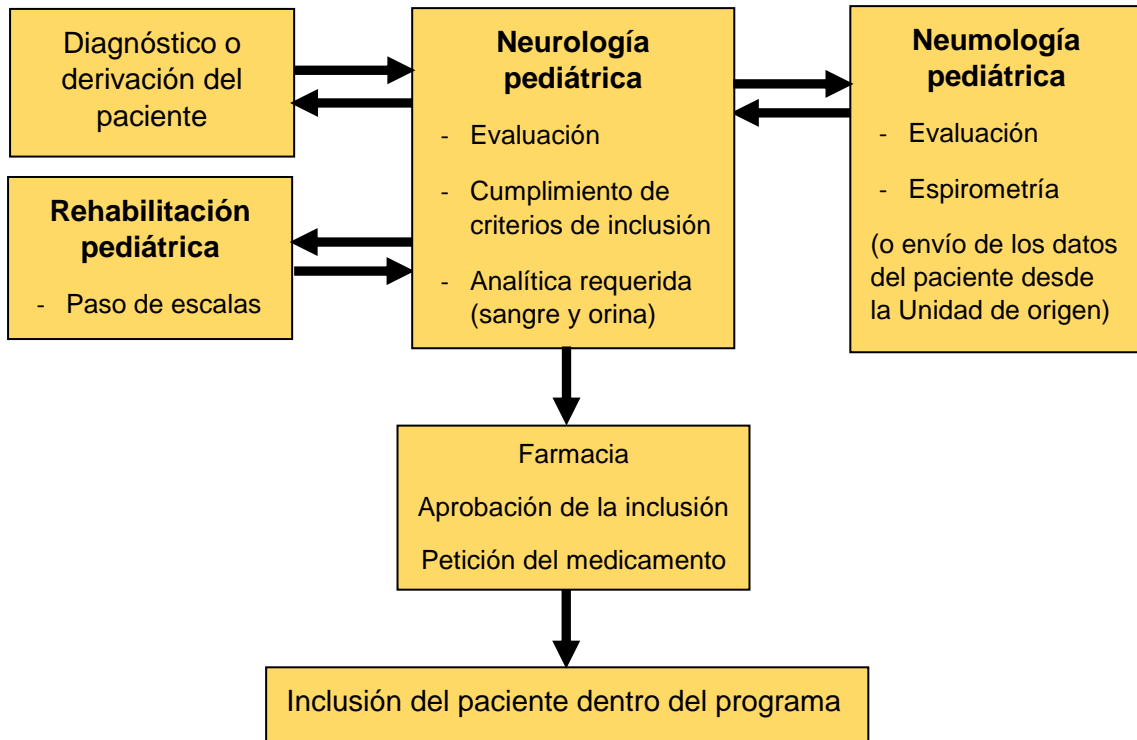
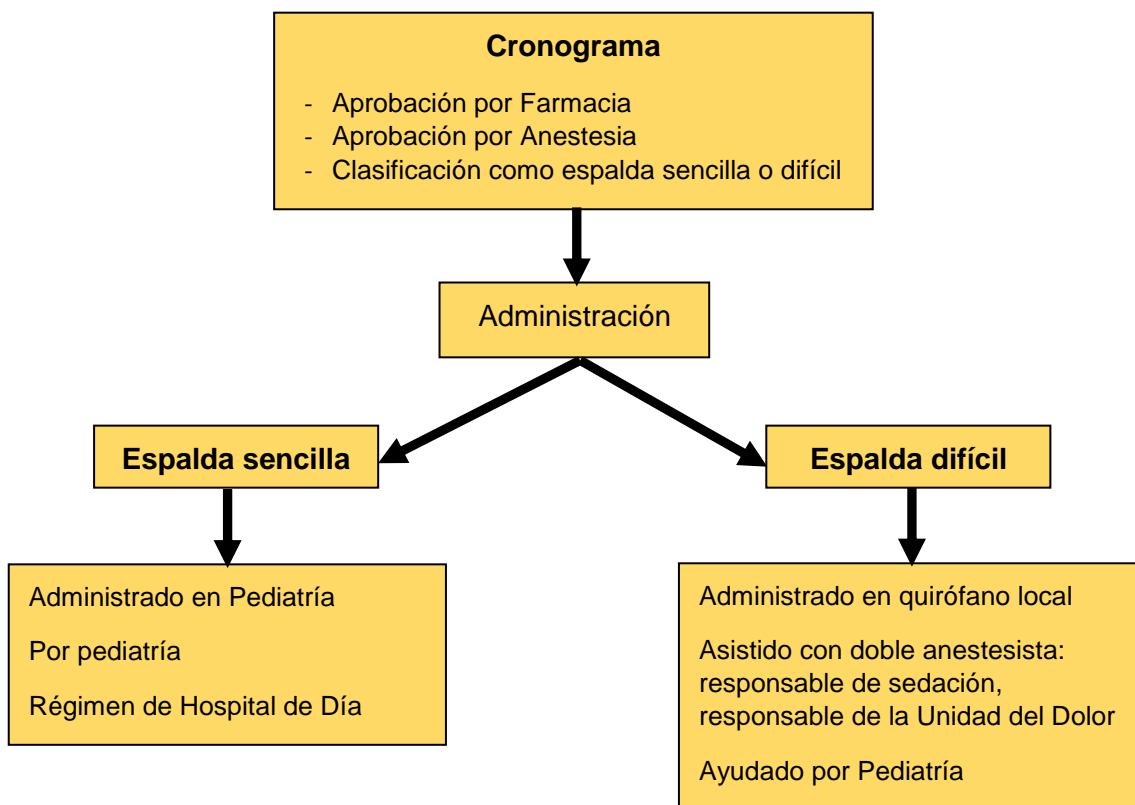


Figura 1B: circuito asistencial para AME en tratamiento con nusinersen, HURH



5.4. Tratamiento con nusinersen

Se inició el 02/05/18 con la paciente número 1; la última administración ha sido la sexta dosis recibida por la paciente número 4 el día 06/05/2019. Los pacientes 1 a 5 han recibido seis dosis, correspondientes a las cuatro dosis de carga (días 0, 14, 28, 63) y dos dosis de mantenimiento (cada cuatro meses a contar desde día 63). El paciente número 6 recibió cuatro dosis (carga) antes de su fallecimiento. Por tanto, en el HURH se han administrado en total 34 dosis de nusinersen.

Los pacientes 1 y 6 fueron clasificados como “Espaldas fáciles”; se les administró nusinersen por vía intratecal en el servicio de pediatría, mediante punción lumbar convencional y sin apoyo radiológico. La paciente 1 requirió sedación intravenosa, mientras que el paciente 6 solo requirió anestesia local y medidas distractoras. Los pacientes número 2, 3, 4 y 5 fueron clasificados como “Espaldas difíciles”. Por tanto, este segundo grupo ha seguido un circuito de administración en el que han precisado sedación en quirófano y administración con guía radiológica, en 24 ocasiones. En ningún caso se ha tenido que anular o posponer el procedimiento por falta de éxito en el acceso espinal.

Solo ha existido un evento adverso ligado a la administración del fármaco: la paciente número 1 presentó un síndrome postpunción tras la primera administración, con cefalea y vómitos que obligaron a llevar a cabo su ingreso por deshidratación moderada. Esta paciente no ha vuelto a mostrar esta complicación en los otros cinco procedimientos. En el resto de los pacientes no se han identificado efectos adversos ligados al procedimiento.

5.5. Evolución de pacientes bajo tratamiento

Por el momento, solo uno de los pacientes ha presentado criterios de discontinuación, al fallecer. El resto no cumplían los criterios de discontinuación establecidos por el Ministerio en mayo de 2019.

5.5.1. *AME tipo 1*

El único paciente con AME tipo 1 en tratamiento en el HURH es el paciente 6, diagnosticado de AME 1b. Comenzó a mostrar síntomas clínicos evidentes a los 2 meses de edad, y fue diagnosticado a los 3 meses y 22 días. Falleció antes de que terminara el estudio, a los 5 meses y 18 días.

Debido a su fallecimiento temprano solo ha sido posible llevar a cabo una evaluación, en enero de 2019. En ese momento se alimentaba por vía oral y mostraba un estado

nutricional adecuado, con un índice de masa corporal de +1,2 DS y una talla de -0,3 DS respecto a los valores poblacionales de referencia. Precisaba ventilación mecánica no invasiva, durante aproximadamente 8 horas diarias. La única escala funcional aplicable a su edad era la CHOP intend, en la que puntuó 19/64.

Tras tres ingresos por insuficiencia respiratoria fue necesario instaurar ventilación mecánica no invasiva permanente y alimentación por sonda nasogástrica, hasta el momento de su fallecimiento.

5.5.2. AME tipo 2

Se expone en la tabla 2 la evolución de los parámetros clínicos recogidos en el SISTAME, los basales al inicio de tratamiento y a los ocho meses.

Estado nutricional

Los cinco pacientes mantienen alimentación por vía oral, y ninguno ha precisado colocación de sonda nasogástrica ni otras medidas de soporte nutricional invasivas. Las pacientes 4 y 5 muestran cierto grado de disfagia leve, que por el momento no produce problemática respiratoria. La situación antropométrica como grupo es heterogénea. El paciente 3 ha mejorado su talla de forma sustancial, aunque este dato (y, por tanto, también la variación en el IMC) debe interpretarse con cautela (ver discusión).

Situación respiratoria

Los cinco pacientes no han variado su situación de forma sustancial en cuanto al uso de dispositivos de ventilación. Ninguno ha requerido ingreso en este periodo por infecciones respiratorias. Los pacientes 2 y 4 han mejorado de forma marcada sus valores espirométricos.

Situación motriz/funcional

Los cinco pacientes mantienen su estatus previo no deambulante, con progresión leve de la escoliosis. Es relevante la mejora en la movilidad de extremidades superiores de la paciente 1 (plasmada en la mejoría de la escala RULM), y de la funcionalidad motora gruesa en la paciente 3 (medida por la escala HFMSE). Los pacientes 4 y 5 han mostrado un empeoramiento superior a 3 puntos en la escala HFMSE; si a los dos años de iniciado el tratamiento no se observa mejoría en extremidades superiores esto podría suponer la discontinuación del mismo.

Tabla 2: evolución de los parámetros clínicos recogidos en el SISTAME, basales (al inicio del tratamiento; fila superior de cada paciente) y a los ocho meses (tras cinco dosis, previa a sexta; fila inferior). Talla (cm); IMC: índice de masa corporal; Talla e IMC recogidos como Z-score respecto a la población general de referencia (19); CVF: capacidad vital forzada (ml); VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (ml); HFMSE: Escala Funcional Motora de Hammersmith, puntuación sobre 66; CHOP: Test del Hospital Infantil de Philadelphia para Enfermedades Neuromusculares, puntuación sobre 64; RULM: Escala Revisada para Extremidades Superiores, puntuación sobre 43.

Se resaltan (letra en negrita y celda sombreada en gris) los cambios que se han considerado relevantes desde el punto de vista clínico (ver texto).

Paciente	Talla	IMC	CVF	FEV1	HFMSE	CHOP	RULM	
1	4a 8m	-1,8	-1,0	88	82	27	58	28
	5a 6m	-1,8	-0,5	97	95	27	56	38
2	9a	+1,0	+1,9	55	51	6	30	17
	9a 8m	+1,0	+1,1	77	71	7	29	16
3	11a 7m	-0,9	+0,9	63	61	4	30	19
	12a 3m	+0,1	-0,3	61	64	8	28	18
4	11a 7m	-4,6	-2,0	34	37	13	28	24
	12a 3 m	-5,1	-1,6	63	59	9	35	21
5	11a 3m	-0,4	-0,9	36	32	8	30	20
	11a 11m	-0,9	-1,1	38	35	4	35	17

6. DISCUSIÓN

La atrofia muscular espinal es una enfermedad neurodegenerativa y altamente discapacitante cuya historia natural conduce a la muerte temprana en sus formas más graves o a una pérdida de la capacidad de deambulación en las más leves. Sin embargo, el creciente conocimiento de las alteraciones genéticas que subyacen a la enfermedad ha hecho que estos últimos años hayan surgido terapias encaminadas a estabilizar la enfermedad y alterar su historia natural, entre las que se encuentra nusinersen. Estas nuevas líneas de tratamiento deben complementarse siempre con el tratamiento que hasta el momento han recibido los pacientes con AME.

Por las características de la enfermedad y su afectación a varios niveles se hace necesaria la participación de un equipo multidisciplinar, tanto en el tratamiento sintomático (en el que participan neumólogos, especialistas en el aparato digestivo y rehabilitadores, entre otros) como en el tratamiento con nusinersen (que precisa de la

colaboración de neurólogos, anestesiólogos y radiólogos), con la colaboración en todo momento del equipo de cuidados paliativos. En ocasiones, los padres deben tomar decisiones complicadas en relación a la implementación de medidas agresivas, por lo que es igualmente importante fomentar su educación y capacitación en la toma de decisiones (2).

El circuito asistencial multidisciplinar desarrollado en el HURH tiene como objetivo, precisamente, intentar coordinar a todos los especialistas implicados. Sin embargo, se han encontrado dificultades a la hora de llevarlo a la práctica. Debido al elevado coste del tratamiento, se considera prioritario homogeneizar los circuitos asistenciales para asegurar una adecuada administración del tratamiento. Para ello se deberían integrar las experiencias, tanto positivas como negativas, de aquellos equipos con mayor trayectoria.

La evaluación funcional ha jugado siempre un papel relevante en el seguimiento de los pacientes con AME, pero es tras el desarrollo de nusinersen cuando ha pasado a tener un papel protagonista. Un número significativo de los criterios de discontinuación de tratamiento establecidos por el Ministerio de Sanidad (20) hacen referencia al empeoramiento o ausencia de mejoría de la función motora, valorada a través de escalas funcionales. Esto hace necesario ser críticos con dichas escalas, reconocer que puede existir variabilidad individual interobservador e intraobservador, y que su resultado puede estar influido por condiciones externas, motivación del paciente o la familia, deseos del equipo asistencial...

Del mismo modo, también sería conveniente considerar si la ausencia de mejoría en los parámetros funcionales debe ser un criterio de discontinuación. La historia natural de la enfermedad es, sin excepción, hacia la progresión y neurodegeneración, hacia la pérdida de función motora. Por tanto, una estabilización de la enfermedad y de la función motora debería considerarse una mejoría de la enfermedad y, por tanto, un éxito terapéutico. Esto se hace especialmente relevante en los pacientes afectados de AME tipo 1, en los que se ha establecido un menor tiempo de ausencia de mejoría para la discontinuación (18 meses, frente a 24 meses en AME tipo 2 y 3). Si tenemos en cuenta que la enfermedad tiene un curso más rápido en las formas precoces de la enfermedad, una estabilización en estos pacientes es aún más relevante.

A la hora de realizar el estudio se han encontrado ciertas limitaciones en la recogida de datos que hacen que estos deban ser interpretados con cautela. Por ejemplo, las importantes deformidades en extremidades y columna vertebral de los pacientes con AME tipo 2 hacen muy complicado tallarlos correctamente, lo que distorsiona también

la interpretación del IMC. Es el caso del paciente número 3, en el que se ha observado un crecimiento que probablemente no sea real. De manera similar, las variaciones en los valores espirométricos también deben interpretarse de manera crítica, ya que existen numerosos parámetros que las pueden alterar, como haber padecido infecciones respiratorias recientemente o el uso de ortesis.

Respecto a la interpretación de los resultados obtenidos, todavía es pronto para poder sacar conclusiones. La AME tipo 2 es una enfermedad crónica lentamente progresiva, por lo que en un periodo de tan solo ocho meses no se pueden valorar los cambios detectados. Dos pacientes han mostrado una importante mejoría en los valores espirométricos, pero es necesario observar su evolución durante un periodo de tiempo mayor para poder darles valor. Los cambios en las escalas funcionales han sido muy heterogéneos, tanto entre los pacientes como dentro de un mismo paciente (pudiendo mejorar en una escala y empeorar en otra), y no se corresponden con los cambios espirométricos. Por el momento, ninguno de los pacientes ha mejorado 3 puntos en la escala HFMSE y 2 puntos en la escala RULM; de mantenerse esta situación a los dos años de inicio del tratamiento, este deberá suspenderse. Por el contrario, la AME tipo 1 tiene un curso mucho más acelerado, por lo que ocho meses podrían ser suficientes para observar una mejoría. Sin embargo, el único paciente afecto de AME tipo 1 seguido en el HURH ha fallecido durante el estudio, por lo que no ha sido posible realizar la evaluación de control. Es necesario destacar que el tratamiento de este paciente se inició casi dos meses después de que presentara sintomatología clara, ya que está demostrado que nusinersen es más efectivo cuando la sintomatología no se ha instaurado por completo o tiene una evolución breve (17,21).

Un aspecto que sí se puede valorar pese al limitado tiempo de estudio es la escasez de efectos adversos al tratamiento. Únicamente se ha documentado un efecto adverso; se trata de un síndrome postpunción, es decir, una complicación derivada del procedimiento y no del fármaco en sí. El cuadro se debe a una hipotensión intracraneal (22), por lo que para intentar prevenir su recurrencia se decidió no extraer 5 ml de LCR antes de administrar nusinersen, como recomiendan en ficha técnica la empresa farmacéutica y la Agencia Española del Medicamento, no observándose nuevos casos.

Para poder determinar si el tratamiento es realmente tan efectivo como se ha observado en los ensayos clínicos será necesario continuar recogiendo datos de todos los pacientes, incluidos aquellos que no reciban tratamiento con nusinersen, para

poder comparar la evolución. Estos datos se deberán comparar con los obtenidos en otros centros del país, lo que será posible gracias al SISTAME.

El desarrollo de nusinersen es esperanzador para las personas que sufren la enfermedad, pero, por su elevado precio, también supone un gran reto para un sistema sanitario público como el español. Una vez administradas las dosis de carga (cuyo precio total asciende a 280.000€), el coste del tratamiento es de 210.000€/persona/año, debiéndose mantener de por vida. Por eso, es necesario evaluar si verdaderamente es efectivo a largo plazo. El análisis de los datos recogidos en el SISTAME permitirá comprobar si realmente supone un cambio significativo en la historia natural de la enfermedad y cuál es su relevancia en los diferentes grupos de pacientes, así como detectar la aparición de efectos secundarios a corto y largo plazo. La proteína SMN también se expresa en todos los tejidos, no solo en las motoneuronas (3), por lo que un aumento de la esperanza de vida de estos pacientes podría llevar a la aparición de complicaciones a otros niveles que es necesario vigilar.

Si se demuestra la eficacia de nusinersen sería posible incluir la atrofia muscular espinal dentro del cribado neonatal, para instaurar un tratamiento lo más precoz posible y lograr mejores resultados. Aunque hace tiempo que es técnicamente posible realizar este cribado, la ausencia de tratamiento eficaz ha hecho que, hasta ahora, su implantación no sea ética. Esto puede cambiar tras el desarrollo de nusinersen; de hecho, en Estados Unidos ya existen recomendaciones acerca de incluir la AME en el cribado neonatal (23). También debe estudiarse la viabilidad de realizar un estudio preconcepcional de portadores, para poder ofrecer a las familias con riesgo elevado de tener un hijo con AME la posibilidad de llevar a cabo un diagnóstico prenatal, seguido siempre de un consejo genético adecuado. El diagnóstico prenatal es ya una realidad, pero se ofrece únicamente a familias que han tenido un hijo afecto de AME (24). Sin embargo, esto plantea un nuevo problema, ya que se ha visto que la gravedad de la enfermedad no puede determinarse únicamente en base al número de copias del gen SMN2, por lo que probablemente sea necesario obtener mayor conocimiento del resto de factores modificadores de la enfermedad (3). Si todas estas medidas llegan a ponerse en práctica, será necesario encontrar nuevas formas de valorar el avance de la enfermedad y la eficacia del tratamiento, ya que probablemente los pacientes presenten una buena funcionalidad desde el inicio y las escalas empleadas actualmente no sean suficientes.

7. CONCLUSIONES

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neurodegenerativa crónica y muy invalidante. Desde hace varios años, la implantación de medidas de soporte más agresivas ha conseguido aumentar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes, pero es el desarrollo de nuevos fármacos como nusinersen lo que probablemente supondrá un cambio radical en la historia natural de la enfermedad.

El HURH es uno de los dos centros de Castilla y León elegidos como centros de referencia en el tratamiento con nusinersen. Al tratarse de una patología multisistema, ha sido necesario desarrollar un circuito asistencial que coordine a todos los especialistas implicados. El servicio de Pediatría de HURH realiza el seguimiento de ocho pacientes diagnosticados AME, de los cuales seis han recibido tratamiento con nusinersen en este centro. La primera dosis se administró el 2 de mayo de 2018, habiéndose administrado 34 dosis a lo largo de este año. A excepción de un episodio de síndrome postpunción, no se han detectado efectos adversos del tratamiento. Cuatro de los pacientes han sido clasificados como espaldas difíciles, pero en ninguna ocasión esto ha imposibilitado la administración del fármaco ni ha derivado en una complicación.

Todavía es pronto para poder sacar conclusiones del estudio. De momento, ninguno de los pacientes cumple criterios de discontinuación, pero existe una tendencia estabilización y no progresión de la enfermedad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Olaf A Bodamer, MD, PhD. Spinal muscular atrophy [Internet]. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA; UpToDate Inc.; [citado 17 de enero de 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
2. Palomino MA, Castiglioni C, Palomino MA, Castiglioni C. Respiratory care in spinal muscular atrophy in the new therapeutic era. *Rev Chil Pediatría*. 2018;89(6):685-93.
3. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-46.
4. Torres Benito, L. Función de la proteína de supervivencia de motoneuronas (SMN) en la maduración funcional y organización sináptica en un modelo murino de atrofia muscular espinal. (Tesis Doctoral Inédita). Universidad de Sevilla, Sevilla. 2012;
5. Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares, Sociedad Española de Neurología. Algoritmos diagnósticos de enfermedades neuromusculares [Internet]. 2004. Disponible en: <http://www.sen.es/pdf/neuromuscular/motoneurona.pdf>
6. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):443-52.
7. Rao VK, Kapp D, Schroth M. Gene Therapy for Spinal Muscular Atrophy: An Emerging Treatment Option for a Devastating Disease. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 24 de diciembre de 2018 [citado 17 de marzo de 2019]; Disponible en: <https://www.jmcp.org/doi/abs/10.18553/jmcp.2018.24.12-a.s3>
8. Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. Pathophysiological Insights Derived by Natural History and Motor Function of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr*. 2013;162(1):155-9.
9. Querin G, El Mendili M-M, Lenglet T, Behin A, Stojkovic T, Salachas F, et al. The spinal and cerebral profile of adult spinal-muscular atrophy: A multimodal imaging study. *NeuroImage Clin*. 2019;21:101618.
10. KC Lodrup Carlsen S E Tangsrud, I Lund-Petersen, K-H Carlsen. Lung function measurements in young children with spinal muscle atrophy; a cross sectional survey on the effect of position and bracing. *Archives of Disease in Childhood*. 2001;84:521-4.
11. Geiger R, Strasak A, Trembl B, Gasser K, Kleinsasser A, Fischer V, et al. Six-minute walk test in children and adolescents. *J Pediatr*. 2007;150(4):395-9, 399.e1-2.
12. Main M, Kairon H, Mercuri E, Muntoni F. The Hammersmith functional motor scale for children with spinal muscular atrophy: a scale to test ability and monitor progress in children with limited ambulation. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc*. 2003;7(4):155-9.
13. Mazzone ES, Mayhew A, Montes J, Ramsey D, Fanelli L, Young SD, et al. Revised upper limb module for spinal muscular atrophy: Development of a new module. *Muscle Nerve*. 2017;55(6):869-74.
14. Glanzman AM, Mazzone E, Main M, Pelliccioni M, Wood J, Swoboda KJ, et al. The Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders (CHOP INTEND): test development and reliability. *Neuromuscul Disord*. 2010;20(3):155-61.

15. Lara ERA, García HA. Nusinersén en el tratamiento de la atrofia muscular espinal. Eficacia y seguridad. 2017;25.
16. Silvinato A, Bernardo WM, Silvinato A, Bernardo WM. Spinal muscular atrophy 5Q – Treatment with nusinersen. Rev Assoc Médica Bras. 2018;64(6):484-91.
17. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. N Engl J Med. 2017;377(18):1723-32.
18. Informe de Posicionamiento Terapéutico de nusinersen (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. IPT 5/2018. VI. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
19. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. An Pediatr. 2008;68(6):552-69.
20. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría general de Sanidad y consumo. Protocolo farmacoclínico de tratamiento en pacientes con atrofia muscular espinal 5q con el medicamento Spinraza. 2018. (Documento interno del Ministerio de Sanidad con acceso exclusivo para centros con Autorización para tratamiento)
21. New Spinraza Data Presented at Annual Congress of the World Muscle Society Demonstrate Benefits in Treating Presymptomatic Infants with SMA | Cure SMA [Internet]. [citado 14 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.curesma.org/news/spinraza-data-fall2018.html>
22. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. Br J Anaesth. 2003;91(5):718-29.
23. HHS Secretary, Alex Azar, Recommends Nationwide Newborn Screening for SMA | Cure SMA [Internet]. [citado 14 de abril de 2019]. Disponible en: <http://www.curesma.org/news/nbs-update-july2018.html>
24. Khaniani MS, Derakhshan SM, Abasalizadeh S. Prenatal diagnosis of spinal muscular atrophy: clinical experience and molecular genetics of SMN gene analysis in 36 cases. J Prenat Med. 2013;7(3):32-4.

ANEXO 1: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE TRATAMIENTO CON NUSINERSEN (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Documento interno. (20))

AME TIPO 1:

Se consideran pacientes candidatos a iniciar el tratamiento con nusinersen aquellos que cumplan con todos los siguientes criterios:

- Documentación genética de la delección homocigótica del gen 5q SMN1, mutación homocigótica o heterocigota compuesta.
- Tener al menos 2 copias del gen SMN2.
- Pacientes presintomáticos o pacientes sintomáticos 1b o 1c.
- Recibir cuidados que cumplen, y que se espera que continúen cumpliendo, con las directrices establecidas en la Declaración de Consenso de Normas para el Cuidado de la Atrofia Muscular Espinal, incluyendo vacunas, profilaxis del virus respiratorio sincitial, apoyo nutricional, respiratorio y fisioterapia.

No se debe iniciar tratamiento con nusinersen en los siguientes casos:

- Pacientes con necesidad de ventilación invasiva permanente no debida a un episodio agudo (>16 horas/día ventilación continua durante >21 días en ausencia de episodio agudo reversible, o traqueostomía).
- Situaciones clínicas que puedan impedir la punción lumbar (por ejemplo, en los pacientes en los que la fusión vertebral impide el acceso al espacio intervertebral para poder practicar la administración) o que puedan plantear complicaciones importantes.
- Historial de enfermedad cerebral o de la médula espinal que podría interferir con los procedimientos de punción lumbar o con la circulación de líquido cefalorraquídeo.
- Situaciones clínicas muy avanzadas (por ejemplo, pacientes con mínima actividad funcional, traqueostomía, etc) que a juicio clínico no sean reversibles ni se espere que puedan recibir un beneficio relevante con el tratamiento.

AME TIPO 2:

Se consideran pacientes candidatos a iniciar el tratamiento con nusinersen aquellos que cumplan con todos los siguientes criterios:

- Documentación genética de la delección homocigótica del gen 5q SMN1, mutación homocigótica o heterocigota compuesta.
- Tener 2-4 copias del gen SMN2.
- Diagnóstico de atrofia muscular espinal tipo 2 o 3.
- Tener una puntuación de función motora según la escala Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE) menor o igual a 54. Los pacientes con una puntuación de función motora mayor a 54 no requerirán tratamiento y tendrán un adecuado seguimiento clínico. Se tratarán con nusinersen cuando se haya documentado un empeoramiento >3 puntos en la escala Hammersmith Functional Motor Scale - Expanded (HFMSE).
- Recibir cuidados que cumplen y que se espera que continúen cumpliendo con las directrices establecidas en la Declaración de Consenso de Normas para el Cuidado de la Atrofia Muscular Espinal, incluyendo vacunas, profilaxis, apoyo nutricional, respiratorio y fisioterapia.

No se debe iniciar tratamiento con nusinersen en los siguientes casos:

- Pacientes con necesidad de ventilación invasiva permanente no debida a un episodio agudo (>16 horas/día ventilación continua durante >21 días en ausencia de episodio agudo reversible, o traqueostomía).
- Situaciones clínicas que puedan impedir la punción lumbar (por ejemplo, en los pacientes en los que la fusión vertebral impide el acceso al espacio intervertebral para poder practicar la administración) o que puedan plantear complicaciones importantes.
- Historial de enfermedad cerebral o de la médula espinal que podría interferir con los procedimientos de punción lumbar o con la circulación de líquido cefalorraquídeo.
- Situaciones clínicas muy avanzadas (por ejemplo, pacientes con mínima actividad funcional y con necesidad de asistencia para todas las actividades de la vida diaria, traqueostomía, etc.) que a juicio clínico no sean reversibles ni se espere que puedan recibir un beneficio relevante, ni se consideren susceptibles de ser estabilizadas con el tratamiento. Estas situaciones se podrán objetivar mediante la escala de capacidad funcional Egen Klassifikation versión 2 (EK2), considerando puntuaciones de 47 o mayores como poco susceptibles de beneficio clínico o funcional.