

Efectividad clínica y seguridad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal

Revisión sistemática

Clinical effectiveness and safety of newborn screening for spinal muscular atrophy

Systematic review

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESCRIPCIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
Fundación Progreso y Salud



Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Efectividad clínica y seguridad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal

Revisión sistemática

Clinical effectiveness and safety of newborn screening for spinal muscular atrophy

Systematic review

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Llanos Méndez, Aurora

Efectividad clínica y seguridad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal. Revisión sistemática / Aurora Llanos Méndez, Antonio Romero Tabares. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2023.

106 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 2276-2023

1. Atrofia Muscular Espinal / diagnóstico 2. Recién nacido 3. Cribado sistemático I. Romero Tabares, Antonio II. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía III. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Aurora Llanos Méndez, Antonio Romero Tabares.

Este documento ha sido realizado por la AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 15 de junio de 2022.

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.
Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, 5. Edificio ARENA 1. Planta baja.
41020 Sevilla. España – Spain
aetsa.csalud@juntadeandalucia.es
www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España



Efectividad clínica y seguridad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal. Revisión sistemática © 2023 by Aurora Llanos Méndez, Antonio Romero Tabares is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Depósito legal: SE 2276-2023

NIPO: 133-24-028-0

DOI: <http://doi.org/10.52766/CILU1535>

Cita sugerida:

Llanos-Méndez A, Romero-Tabares A. Efectividad clínica y seguridad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal. Revisión sistemática. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023.

Efectividad clínica y seguridad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal

Revisión sistemática

Clinical effectiveness and safety of newborn screening for spinal muscular atrophy

Systematic review

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

- Evaluadores. Dra. Aurora Llanos-Méndez, Dr. Antonio Romero-Tabares.
- Documentalista. Dr. Antonio Romero-Tabares.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por:

Dra. Belén Prieto García. Jefa de Sección de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Central de Asturias.

Dra. Carmen Delgado Pecellín, Unidad de Metabolopatías del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y Coordinadora de cribados prenatales de Andalucía occidental.

Dr. Olaf Neth. Jefe de Sección de Enfermedades Infecciosas, Reumatología e Inmuno-deficiencias, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Dra. Beatriz de Felipe Carrillo. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS). Grupo de alteraciones congénitas de la inmunidad.

AETSA y los autores de este informe agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones. Así mismo, agradecen a Elena Baños Álvarez su participación como segunda investigadora en el proceso de selección de artículos.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Conflicto de interés.....	7
Autoría	9
Agradecimientos.....	11
Índice	13
Índice de tablas y figuras.....	15
Listado de abreviaturas	17
Resumen ejecutivo	19
Executive summary.....	21
Introducción	23
Principios generales	23
Descripción del problema de salud	26
Descripción de la prueba de cribado.....	30
Descripción del diagnóstico de confirmación y tratamiento	32
Justificación	43
Objetivo	45
Metodología.....	47
1. Tipo de estudio	47
2. Búsqueda.....	47
3. Criterios de selección de los artículos recuperados.....	48
4. Extracción de los datos	49
5. Evaluación de la calidad metodológica	49
6. Síntesis de los resultados.....	49
Resultado	51
Resultado de la búsqueda.....	51
Descripción y calidad de los artículos	51
Principales resultados	58

Seguridad	58
Efectividad clínica	59
Calidad de vida y satisfacción.....	60
Aspectos económicos	65
Coste unitario.....	65
Financiación por el SNS.....	65
Estudios en marcha.....	67
Discusión	69
Situación en otros países	72
Aspectos éticos y sociales	75
Aspectos organizacionales.....	77
Aspectos económicos	79
Desafíos	79
Conclusiones	81
Referencias	83
Anexos	93
Anexo 1. Estrategia de búsqueda.....	93
Anexo 2. Diagrama de flujo	95
Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo	96
Anexo 4. Evaluación de la calidad	99
Anexo 5. Sistema de clasificación del estado de salud por atributos...107	

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre un programa de cribado.....	24
Tabla 2. Clasificación de la atrofia muscular espinal.....	27
Tabla 3. Clasificación de la evidencia en el proceso diagnóstico de la atrofia muscular espinal según la guía para la clasificación de recomendaciones de <i>The American Academy of Pediatrics</i>	34
Tabla 4. Descripción de los artículos sobre los programas de cribado neonatal de la atrofia muscular espinal.....	55
Tabla 5. Resultados de los pacientes con diagnóstico confirmado.....	61
Tabla 6. Resultados calidad de vida de los pacientes con atrofia muscular espinal.....	63
Tabla 7. Estudios en marcha sobre cribado de atrofia muscular espinal. ..	67
Tabla 8. Cumplimiento de los requisitos para la implantación de la atrofia muscular espinal dentro de un programa de cribado	70
Tabla 9. Situación del cribado neonatal de AME en otros países.....	74
Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la atrofia muscular espinal.	33
Figura 2. Terapias avanzadas en la atrofia muscular espinal.....	36
Figura 3. Estado del cribado universal de AME en EEUU.....	74

Listado de abreviaturas

AME:	Atrofia muscular espinal.
AMSTAR:	Herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud.
CDC:	<i>Centers for Disease Control and Prevention.</i>
CHOP INTEND:	Escala de discapacidad motora <i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease.</i>
CIPM:	Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos.
CRD:	<i>Centre for Reviews and Dissemination.</i>
ddPCR:	“ <i>Droplet digital</i> ” PCR .
EMA:	<i>European Medicines Agency.</i>
EuroScan:	<i>International Information Network on New and Emerging Health Technologies.</i>
GRADE:	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation .</i>
HFMSE:	Escala <i>Expanded Hammersmith Functional Motor Scale.</i>
HINE-2:	Escala <i>Hammersmith Infant Neurological Examination-2.</i>
IDCG:	Inmunodeficiencia combinada grave.
INAHTA:	Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías.
IQWiG:	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care.</i>
MLPA:	Amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples.

mRNA:	Ácido ribonucleico mensajero.
NGS:	Secuenciación de nueva generación.
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence.</i>
OAS:	Oligonucleótido antisentido.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PRISMA:	<i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses.</i>
qPCR:	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa.
RT-PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.
SIGN:	<i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network.</i>
SMN1:	Gen <i>Survival Motor Neuron 1.</i>
SMN2:	Gen <i>Survival Motor Neuron 2.</i>
SNS:	Sistema Nacional de Salud.

Resumen ejecutivo

Título: Efectividad clínica y seguridad del cribado neonatal de atrofia muscular espinal.

Autores: Aurora Llanos-Méndez, Antonio Romero-Tabares.

Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por una degeneración progresiva de las neuronas motoras medulares que conducen a debilidad proximal muscular simétrica y atrofia de los grupos musculares. Aunque es una enfermedad rara, representa la causa genética más frecuente de mortalidad infantil. La reciente autorización de 3 nuevos fármacos modificadores de la enfermedad ha supuesto que la AME, en alguna de sus formas clínicas, deje de considerarse una enfermedad intratable. Como consecuencia, la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad solicita a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud un informe sobre el estado de situación en cuanto a la evidencia sobre la inclusión de la AME dentro de un programa de cribado neonatal.

Objetivo

Valorar la seguridad y la efectividad clínica del programa de cribado neonatal de AME.

Método

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las siguientes bases de datos referenciales hasta junio de 2022: Medline, EMBASE, *Web of Science*, *Cochrane Library*. También se buscó en la base de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*, en el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, en la plataforma de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS), *European Medicines Agency (EMA)*,

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), *Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH)*, así como una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados. Se realizó selección, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos. La información se sintetizó de forma cualitativa.

Resultados

Se incluyeron 9 estudios que describieron experiencias de cribado realizadas en varios países.

Los datos sobre los programas de cribado se basaron en estudios descriptivos sin grupo control, con un número reducido de casos diagnosticados. No obstante, estos estudios mostraron que los niños con 2-3 copias del gen *SMN2* cribados y tratados antes del inicio de los síntomas continuaron asintomáticos durante el seguimiento. Los fallecimientos se produjeron en niños no tratados con 2 copias *SMN2*.

Conclusiones

Los datos recuperados sugieren disminución de la mortalidad y mejoras en la evolución clínica entre los niños con 2 copias del gen *SMN2* cribados y tratados con fármacos modificadores de la enfermedad (nivel de evidencia bajo).

Executive summary

Title: Clinical effectiveness and safety of newborn screening for spinal muscular atrophy. Systematic review.

Authors: Aurora Llanos-Méndez, Antonio Romero-Tabares.

Introduction

Spinal muscular atrophy (SMA) is an inherited neuromuscular disease characterized by progressive degeneration of spinal motor neurons leading to symmetric proximal muscle weakness and atrophy of muscle groups. Although it is a rare disease, it represents the most frequent genetic cause of infant mortality. The recent authorization of 3 new disease-modifying drugs has meant that SMA, in some of its clinical forms, is no longer considered an intractable disease. As a consequence, the Dirección General de Salud Pública of Ministry of Health requests the Spanish Network of Health Technology Assessment Agencies and Health Services Provision for a report on the status of the evidence regarding the inclusion of SMA within a neonatal screening program.

Objective:

To assess the safety and clinical effectiveness of the SMA neonatal screening program.

Methods:

A systematic literature review was conducted in the following reference databases up to June 2022: Medline, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library. Additionally, searches were performed in the Centre for Reviews and Dissemination (CRD) database, the National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the platform of the Spanish Network of Health Technology Assessment Agencies and Health Services Provision (RedETS), European Medicines Agency (EMA), Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS), Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH), as well as a secondary review based on the

bibliographic references of the retrieved articles. Selection, data extraction, and assessment of the risk of bias of the included studies were performed. The information was synthesized qualitatively.

Results:

Nine studies describing screening experiences conducted in various countries were included. The data on screening programs were based on descriptive studies without a control group, with a small number of diagnosed cases. However, these studies showed that children with 2-3 copies of the SMN2 gene who were screened and treated before the onset of symptoms remained asymptomatic during follow-up. Deaths occurred in untreated children with 2 copies of SMN2.

Conclusion:

The localized evidence suggests a decrease in mortality and improvements in clinical outcomes among children with 2 copies of the SMN2 gene who were screened and treated with disease-modifying drugs (low level of evidence).

Introducción

Principios generales

El cribado es una medida de prevención secundaria dirigida a la disminución del impacto en la población de determinadas enfermedades, ya sea disminuyendo la incidencia de complicaciones derivadas de una patología, su mortalidad o aumentando la calidad de vida de los afectados^(1,2).

Aunque la detección precoz es un concepto atractivo, no siempre produce los beneficios esperados⁽²⁾. En cada caso debe demostrarse que el tratamiento aplicado en una fase pre-sintomática tiene mayores probabilidades de éxito (en términos de incidencia, mortalidad, calidad de vida), que se dispone de los recursos suficientes para su desarrollo completo y que en cada etapa se mantiene la calidad del proceso. Además, hay algunos aspectos importantes que caracterizan al cribado y condicionan su introducción. En primer lugar, se aplica sobre población asintomática. En segundo lugar, en la mayoría de los casos, sólo una pequeña parte de la población sometida a cribado padece la enfermedad a cribar, y por tanto, se va a beneficiar de la intervención. Por último, el cribado, como la mayoría de las intervenciones, produce efectos adversos de diferente magnitud y gravedad⁽²⁾, derivados tanto del uso de pruebas diagnósticas como los secundarios a los tratamientos aplicados cuando el resultado del cribado es un falso positivo⁽¹⁾. Por estos motivos, hay un claro requerimiento ético de que el beneficio supere los posibles efectos secundarios⁽²⁾.

La detección precoz mediante cribado se puede desarrollar como programas poblacionales organizados, o bien como una actividad oportunista no sistemática, es decir, a petición del interesado o aprovechando una consulta por otro motivo médico. En el primer caso existe una estrategia, política o recomendación oficial que definen, como mínimo, la prueba diagnóstica, los intervalos, el grupo de población diana, así como una estructura que garanticen la calidad y el acceso en tiempo a las pruebas diagnósticas y tratamiento, así como una adecuada evaluación continua de los resultados. Es, por tanto, un proceso organizado e integrado en el sistema de salud en el que todas las actividades están planificadas,

coordinadas, monitorizadas y evaluadas dentro de un marco de mejora continua para garantizar los principios de eficiencia y equidad⁽²⁾. El cribado es, por tanto, un programa, no una prueba, que abarca todo el conjunto de eventos necesarios para lograr la reducción del riesgo.

Antes de la toma de decisiones estratégicas sobre un programa de cribado y de su implantación, debe existir un proceso explícito, sistemático y transparente de evaluación de la evidencia de la eficacia del cribado y de las características locales que aseguren su factibilidad⁽³⁾. Los criterios para la toma de decisiones estratégicas con respecto a los programas de cribado poblacional pueden sintetizarse en 4 apartados: 1) sobre el problema de salud, 2) relativos a la prueba de cribado, 3) relativos al diagnóstico de confirmación y al tratamiento y 4) sobre el programa de cribado (Tabla 1). Además, se deberían cumplir una serie de requisitos referentes a la implantación, que garanticen la cobertura poblacional y equidad, una planificación operativa y coordinación, un sistema de información del programa, las decisiones informadas (información adecuada, de calidad, relevante, fiable y fácil de entender), la protección de datos personales y garantía de confidencialidad, plan de evaluación y calidad así como la formación a profesionales sanitarios, educación social y de los medios⁽²⁾.

Tabla 1. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre un programa de cribado	
Criterios	Requisitos
Enfermedad	-problema importante de salud: frecuente y grave -historia natural conocida con periodo de latencia detectable -intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas
Prueba de cribado	-rápida, segura, fácil de realizar, aceptada por profesionales y pacientes -prueba válida, fiable: alta sensibilidad y valor predictivo positivo -buena relación coste-efectividad
Prueba diagnóstica y tratamiento	-evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento -existencia de un tratamiento más efectivo en fase pre sintomática que en fase sintomática -atención sanitaria habitual optimizada: acceso a pruebas diagnósticas y tratamiento

Tabla 1. Criterios para la toma de decisiones estratégicas sobre un programa de cribado (continuación)

Criterios	Requisitos
Programa de cribado	<ul style="list-style-type: none">-evidencia de eficacia-beneficio que supere los potenciales riesgos-población diana bien definida-coste equilibrado-programa completo aceptable desde el punto de vista clínico, social y ético-evaluación y calidad: sistema de información adecuado-programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud

Fuente: tomado del Documento marco sobre cribado poblacional del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2010⁽²⁾

El programa de cribado neonatal tiene como objetivo principal identificar y tratar precozmente a los recién nacidos afectados de aquellas enfermedades congénitas que cumplen los criterios de inclusión en los programas de cribado neonatal. La intervención sanitaria adecuada, en el momento oportuno, reduce la morbilidad, la mortalidad y las discapacidades asociadas a dichas enfermedades. En España, las enfermedades que forman parte del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (SNS) y que se ofertan a todos los recién nacidos en España son:

- Hipotiroidismo congénito
- Fenilcetonuria
- Fibrosis quística
- Deficiencia de acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena media (MCADD)
- Deficiencia de 3-hidroxi-acil-coenzima A-deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD)
- Acidemia glutárica tipo I (GA-I)
- Anemia falciforme

Además de las 7 enfermedades que forman el programa de cribado neonatal de la cartera común básica de servicios asistenciales del SNS, las Comunidades Autónomas y ciudades autónomas cuentan oficialmente con otras enfermedades incorporadas a sus programas de cribado neonatal y que

forman parte de sus respectivas carteras de servicios complementarias⁽⁴⁾. Se está tramitando una orden de actualización de la cartera común de servicios que tiene entre sus objetivos incorporar 4 nuevas patologías (déficit de biotinidasa, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce y homocistinuria) al programa de cribado neonatal. En Europa existen diversas experiencias a distinto nivel organizativo, de cribado de atrofia muscular espinal (AME)⁽⁵⁾. En España, se están llevando a cabo distintos proyectos piloto.

Descripción del problema de salud

Definición de la enfermedad e historia natural conocida

La AME es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por una degeneración progresiva e irreversible de las neuronas motoras medulares que conducen a debilidad proximal muscular simétrica y atrofia de los grupos musculares. Es un trastorno autosómico recesivo causado por la delección del exón 7 del gen *Survival Motor Neuron 1 (SMN1)* localizado en la región cromosómica 5q13 (en el 95% de los casos) o la mutación (en el 5%) en homocigosis del gen. Existe un gen homólogo llamado *Survival Motor Neuron 2 (SMN2)* que está siempre presente en número de 1 a 5 copias en los afectados y no afectados, y que produce una proteína en su mayoría incompleta por ausencia del exón 7 que la hace parcialmente funcionante y rápidamente degradable⁽⁶⁾. El número de copias del gen *SMN2* determina la gravedad de la enfermedad (más leve en aquellos pacientes con ≥ 3 copias), por lo que se considera un modificador fenotípico⁽⁷⁾. Sin embargo, este no parece ser el único factor modificador que determine la gravedad de la afectación, ya que pacientes con el mismo número de copias de *SMN2* presentan fenotipos diferentes.

La AME se clasifica en 4 grupos en función de la gravedad de los síntomas, la edad de aparición y la evolución (Tabla 2)⁽⁷⁾. Se incluye un tipo 0 para los de inicio prenatal, que fallecen en las primeras semanas de vida⁽⁸⁾.

Tabla 2. Clasificación de la atrofia muscular espinal

Tipos	Epónimo de la enfermedad	% del total	Edad de inicio	Curso clínico	Edad de la muerte	Nº copias SMN2
I	Enfermedad de Werdnig-Hoffmann	60%	0-6 meses	nunca sedestación	<2 años	2
II	Enfermedad de Dubowitz	20%	<18 meses	nunca bipedestación	50% sobreviven a los 25 años	3-4
III	Enfermedad de Kugelberg-Welände	30%	18 meses-adulto	llegan a deambular aunque con incapacidad para correr, subir y bajar escaleras, caídas frecuentes, temblor	similar a población general	3-4
IV	-	-	>21 años	afectación clínica leve o moderada	similar a población general	4-8

Fuente: tomado de Tizzano *et al.* 2010⁽⁷⁾ y Madrid *et al.* 2015⁽⁸⁾

Los pacientes con AME no sufren deterioro a nivel neurocognitivo, independientemente de la gravedad. La afectación motora es la que condiciona el curso de la enfermedad⁽⁹⁾.

- Los pacientes con **AME tipo I** pueden tener un periodo de normalidad de días o semanas y posteriormente un deterioro rápido de las funciones motoras. Presentan arreflexia e hipotonía y debilidad muscular de predominio en las extremidades superiores, y en algunos casos fasciculaciones de la lengua. No alcanzan la capacidad para sentarse. La afectación bulbar puede favorecer los síntomas respiratorios y problemas de alimentación. La asociación con los problemas respiratorios es la principal causa de muerte en estos pacientes.
- Los pacientes con **AME tipo II** alcanzarán la sedestación y en los pacientes menos graves puede llegar a mantenerse en pie. Tras la fase subaguda, se presenta un periodo con progresión lenta de los síntomas. Posteriormente se presentan los problemas respiratorios, pérdida de fuerza y evolución de cifoescoliosis dorso-lumbar. Otras manifestaciones incluyen contracturas articulares, anquilosis de la

mandíbula, temblor y polimioclonus en las manos. Los pacientes pueden sobrevivir en la tercera década de la vida con una supervivencia del 68,5% a los 25 años.

- Los pacientes con **AME tipo III** alcanzan la deambulaci3n aunque la pueden perder posteriormente. La afectaci3n de la musculatura respiratoria es leve o inexistente y no suelen desarrollar escoliosis grave. La esperanza de vida no se ve afectada, pero s3 la calidad de la misma con la progresi3n de la sintomatolog3a motora.
- En el **fenotipo IV**, el inicio se produce de forma tard3a (generalmente despu3s de los 30 a3os) y el curso es leve. La afectaci3n es estrictamente proximal con debilidad de los m3sculos de la cintura p3lvica.

Problema importante de salud

Magnitud y carga de la enfermedad

La AME es una enfermedad rara, con una incidencia mundial de aproximadamente 1/10.000 nacimientos, con afectaci3n a ambos sexos por igual, siendo portadores entre 1/40 a 1/60 personas⁽⁸⁾. En Europa, la incidencia entre los a3os 2011-2015 ha oscilado entre 1 cada 3.900 y 1 cada 16.000 reci3n nacidos, con mayor incidencia en algunos pa3ses del norte y oeste del continente⁽¹⁰⁾. En un estudio realizado en M3laga, la incidencia fue de 1,41/15.000 reci3n nacidos vivos, con un 70,3% de los casos con AME tipo I⁽⁸⁾. En Espa3a, se registraron 337.380 nacimientos en 2021⁽¹¹⁾, por lo que, seg3n la incidencia publicada, se esperar3an entre 31 y 32 casos durante ese a3o, aunque en la actualidad no existen registros oficiales de pacientes con datos epidemiol3gicos establecidos.

En cuanto a la prevalencia, se establece en 1-2/100.000 habitantes^(10,12). Se estima que en Espa3a hay entre 300 y 400 pacientes que sufren la enfermedad⁽¹³⁾. En Europa, el tipo I es el de mayor incidencia⁽¹⁴⁾ (3,2-7,1/100.000 nacidos vivos). Sin embargo, la prevalencia de este tipo es inferior al tipo II y III, al fallecer un alto n3mero de estos pacientes en los primeros 2 a3os de vida.

Aunque es una enfermedad rara, representa la causa gen3tica m3s frecuente de mortalidad infantil^(15,16,17) y causa un grado elevado de comorbilidad en los pacientes que llegan a la edad adulta. La calidad de vida

de los afectados sufre un deterioro importante a consecuencia de la clínica, que varía considerablemente entre los diferentes tipos de AME⁽¹⁵⁾. Los pacientes más graves son niños incapaces de deglutir y respirar adecuadamente y empeoran progresivamente, lo que conduce al fallecimiento en los primeros meses. En el otro extremo, hay pacientes que comienzan a desarrollar la enfermedad en la edad adulta y tienen un deterioro clínico leve y muy lento, pero progresivo, con repercusión a largo plazo sobre la autonomía para andar y sobre su capacidad respiratoria. Esta enfermedad tiene repercusiones multidimensionales desde el momento del diagnóstico ya que induce limitaciones motoras y de movilidad, complicaciones respiratorias, sobre la deglución, musculoesqueléticas, así como consecuencias emocionales, económicas y falta de apoyo social.

Historia natural con periodo de latencia detectable

La edad de inicio de la clínica depende del tipo de AME. Una gran parte de los pacientes con 2 copias o más de *SMN2* presenta una fase pre-sintomática de la enfermedad⁽¹⁵⁾. La pérdida rápida e irreversible de las neuronas motoras comienza durante los primeros 3 meses de vida, y el 95% de las neuronas desaparece antes de los 6 meses de edad en pacientes con AME tipo I⁽¹⁸⁾. Datos procedentes de un estudio piloto sobre cribado de la AME detectó a 6 de los 7 casos diagnosticados en fase asintomática de la enfermedad⁽¹⁹⁾. Otros estudios pilotos desarrollados en Australia y Alemania muestran entre el 66,7% y 70% de los casos detectados en fase presintomática. Como cabe esperar, este porcentaje es de 100% en los casos de AME con 3 copias de *SMN2*, ya que la edad de inicio de los síntomas es posterior.

La detección de la enfermedad en fase latente viene determinada por detección de la delección o mutación del gen *SMN1*⁽¹⁵⁾.

El diagnóstico se ha realizado clásicamente tras el inicio de los síntomas o bien pre-sintómicamente a través del diagnóstico genético en aquellos casos con historia familiar. El retraso medio para alcanzar el diagnóstico se estima en 3,6, 14,3 y 43,6 meses para la AME tipo I, II y III, respectivamente⁽²⁰⁾.

Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas

La prevención primaria consiste en la identificación de portadores de la enfermedad. Se recomienda someterse a asesoramiento genético a las personas con antecedentes familiares de enfermedad, especialmente si están planificando tener hijos. Si ambos progenitores son portadores, la probabilidad de tener un hijo con la enfermedad es de 25%⁽²¹⁾. Otra estrategia podría ser el cribado universal prenatal, aunque un modelo de decisión analítica lo consideró no coste-efectivo, (coste de 5 millones de dólares por caso evitado). Sin embargo, este trabajo fue anterior al tratamiento con nusinersén o a la terapia génica⁽²²⁾.

Descripción de la prueba de cribado

La prueba de cribado consiste en la detección de la delección del exón 7 del gen *SMN1* mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) o con transcriptasa inversa (RT-PCR). La muestra se obtiene de sangre seca de talón en los primeros días de vida. El cribado se puede realizar como un procedimiento independiente o junto con el de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)⁽²³⁾.

Prueba simple y segura

La prueba de cribado para AME es simple, segura, está automatizada, tiene un alto rendimiento y bajo coste (entre 3 y 5 € por muestra)⁽²⁴⁾. La qPCR se realiza a partir de sangre seca del talón, procedimiento que se realiza de forma rutinaria en los países en los que están implantados los programas de cribado neonatal, no siendo necesaria la exposición al recién nacido a ninguna intervención adicional.

Prueba válida, fiable y eficiente

La qPCR ha mostrado una tasa de resultados falsos positivos de 0% y un valor predictivo de 100% en la detección de delecciones en ambos alelos (homocigoto). Sin embargo, se ha descrito hasta un 5% de falsos negativos,

que podrían deberse a casos en los que hay una única delección alélica y una mutación puntual en el otro alelo^(12, 23).

Prueba aceptable

El hecho de que la muestra de sangre seca de talón ya se recoge de forma rutinaria durante los primeros días después del nacimiento (entre 24 y 72 horas) para la identificación de otras enfermedades, facilitaría la participación y aceptación de la población.

En un estudio realizado en 2017 en Reino Unido⁽²⁵⁾ en el que se encuestó a 232 adultos sin relación con la AME, para valorar la aceptación de un programa neonatal de cribado de la enfermedad, el 84% estuvo a favor del programa de cribado neonatal, ante la creencia de que este hecho haría que se mejorasen los cuidados sanitarios, que aumentase la esperanza de vida, que mejorase la investigación de los tratamientos, que se evitaran dificultades asociadas a un diagnóstico tardío, y que se facilitara la toma de decisiones sobre futuros embarazos. Este porcentaje fue superior al obtenido en las personas con AME y sus familiares (70%, $p < 0,001$), quienes habían experimentado la muerte de su hijo o la condición de enfermedad crónica sin tratamiento, siendo escépticos en que exista cura y, por lo tanto, con una visión menos optimista sobre la utilidad del diagnóstico precoz⁽²⁵⁾.

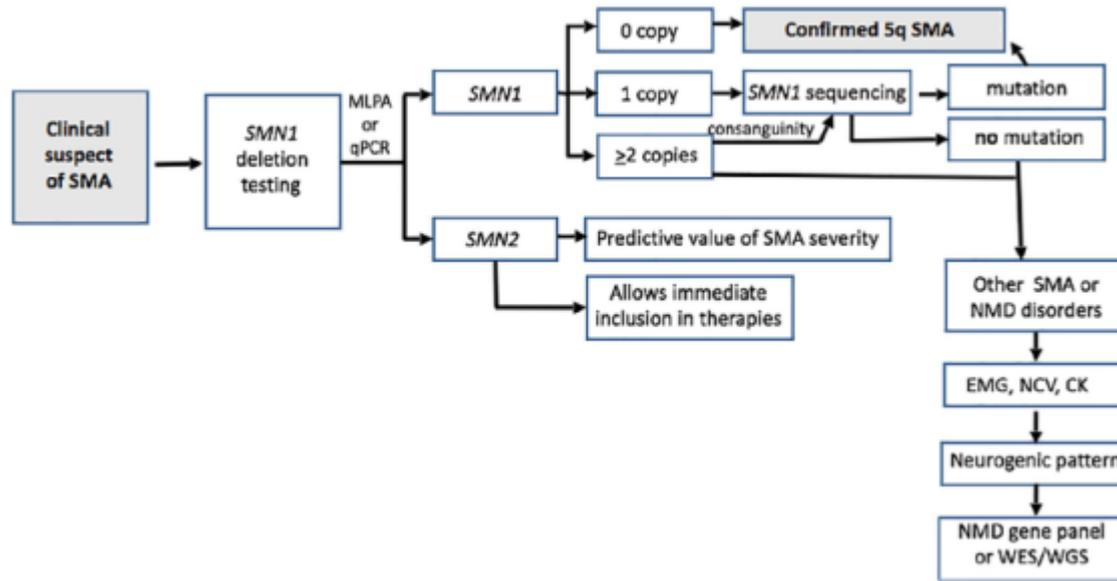
Descripción del diagnóstico de confirmación y tratamiento

Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento

El diagnóstico de la AME es un proceso que, si no hay antecedentes familiares, comienza con un examen físico. Los afectados presentan signos clínicos como hipotonía, debilidad progresiva proximal y simétrica que afecta a miembro inferior más que a miembro superior, con preservación de los músculos faciales pero a menudo con debilidad de la musculatura bulbar. También hay debilidad de los músculos intercostales con relativa preservación del diafragma (que da al tórax un aspecto “de campana”) y un patrón respiratorio paradójico. El inicio en la infancia se presenta con hallazgos bulbares y respiratorios menos prominentes⁽²⁶⁾.

El *gold standard* para el diagnóstico de confirmación de la AME es la prueba genética molecular para el análisis cuantitativo de *SMN1/SMN2* usando MLPA, qPCR o NGS⁽²⁶⁾ (Figura 1, Tabla 3). Hay consenso en que, si bien el número de copias de *SMN2* no es un requisito para el diagnóstico de AME, tiene que ser evaluado de forma rutinaria ya que es un factor importante para determinar la gravedad del fenotipo⁽²⁶⁾.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la atrofia muscular espinal.



Fuente: tomado de Mercuri *et al.* 2018⁽²⁶⁾

Tabla 3. Clasificación de la evidencia en el proceso diagnóstico de la atrofia muscular espinal según la guía para la clasificación de recomendaciones de *The American Academy of Pediatrics*

	Calidad de la evidencia*	Consenso en la opinión de expertos	Grado de impacto	Recomendaciones
Primer escalón diagnóstico: detección de la delección del gen <i>SMN1</i>	A	Fuerte	Alto	MLPA o qPCR <i>gold standard</i> PCR-RFLP aceptable
Segundo escalón: Si la delección <i>SMN1</i> no es homocigótica y solo está presente una copia, secuenciación <i>SMN1</i> para mutaciones sutiles	A	Fuerte	Alto	<i>Gold standard</i> para el diagnóstico
Valor predictivo de <i>SMN2</i>	B	Dividido	Moderado	Los antecedentes en diferentes poblaciones necesitan más estudio
Número de copias de <i>SMN2</i>	A	Dividido	Moderado	El número de copias debe comunicarse como nota complementaria en el informe

MLPA: amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples; qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa; RFLP: técnica de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción; *SMN*: gen *Survival Motor Neuron*

***Calidad de la evidencia:**

A: ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados o estudios diagnósticos en población relevante.

B: ensayos clínicos aleatorizados o estudios diagnósticos con limitaciones menores o evidencia consistente procedente de estudios observacionales.

C: estudios observacionales (caso control y cohortes).

D: opinión de expertos, descripción de casos y razonamiento desde los principios iniciales.

Fuente: tomado de Mercuri *et al.* 2018⁽²⁹⁾

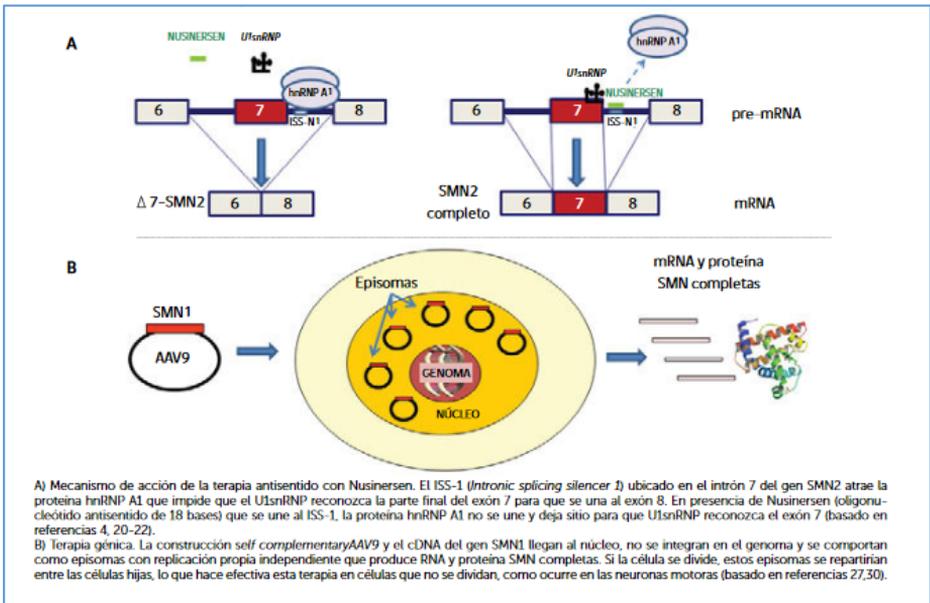
Tratamiento en fase presintomática

El tratamiento de la AME depende de la gravedad de la enfermedad y hasta hace poco consistía principalmente en prevenir y tratar sus complicaciones, basándose fundamentalmente en el apoyo respiratorio y nutricional, así como el manejo de la escoliosis neuromuscular y las contracturas músculo tendinosas mediante órtesis, terapia física y cirugía^(27,28,29).

El objetivo del tratamiento en los pacientes con AME tipo I es prolongar la supervivencia, mejorar la función respiratoria implicando una ganancia funcional relevante (evitar o ralentizar la necesidad de soporte respiratorio permanente) y mejorar la función motora con el fin de alcanzar y mantener el máximo posible de hitos motores propios de la edad. En los pacientes con AME tipo II y III el objetivo del tratamiento es conseguir y mantener una mejoría relevante de la función motora y respiratoria, que implique ganancia de la calidad de vida para el paciente⁽³⁰⁾. De igual forma, en los pacientes AME tipo IV el objetivo del tratamiento es una estabilización que contenga el deterioro progresivo y que implique ganancia de la calidad de vida para el paciente⁽³¹⁾.

En la actualidad, la *European Medicines Agency* (EMA) ha autorizado 3 fármacos capaces de aumentar la expresión de los niveles de proteína *SMN*, lo que podría mejorar los resultados en la AME⁽²⁷⁾ (Figura 2).

Figura 2. Terapias avanzadas en la atrofia muscular espinal



Fuente: Tizzano *et al.*⁽⁶⁾ 2018

1-. Nusinersén (Spinraza®)

Fecha autorización positiva: abril 2017⁽¹⁶⁾.

Indicación: tratamiento de AME 5q.

Dosis y vía de administración: 12 mg por administración tras 4 dosis de carga iniciales. La dosis de mantenimiento se administra cada 4 meses. Vía intratecal.

Mecanismo de acción: nusinersén es un oligonucleótido antisense (OAS) con 18 nucleótidos unidos a un esqueleto 2'-O-(2-metoxietilo) fosforotioato que bloquea la región del intrón 7 que aloja un inhibidor del proceso de corte y ensamblaje intrónico e incrementa la proporción de inclusión del exón 7 en los transcritos del mRNA del SMN2, lo que resulta en una proteína SMN completa funcional.

Evidencia localizada: se han localizado 2 revisiones sistemáticas de la literatura^(27,32), en las que se incluía un único estudio en cada una, 2 estudios en fase II de investigación y uno sobre la eficacia en el mundo real (datos procedentes de un registro):

- **Wadman et al. de 2019**⁽²⁷⁾. Revisión en la que se evaluó nusinersén en pacientes con AME tipo I y se incluyó solo un ensayo clínico aleatorizado fase III frente a placebo⁽³³⁾ (estudio ENDEAR; n=121 pacientes). Entre los resultados obtenidos, se destaca que los pacientes tratados con nusinersén presentaron un 47% de menos riesgo de morir o requerir ventilación 16 horas diarias durante 21 días o más (*Hazard Ratio*: 0,53; IC95%: 0,32–0,89). Además, hubo diferencias estadísticamente significativas a favor de nusinersén frente a placebo en cuanto al alcance de diversos hitos motores, salvo en las variables pacientes que lograron sentarse de forma independiente, pacientes que pueden rodar y pacientes que pueden permanecer de pie. En cuanto a la seguridad, no existieron diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos con una frecuencia de aparición superior a 20%, presentados más frecuentemente en el brazo de nusinersén, fueron estreñimiento, infecciones respiratorias y neumonía.
- **Wadman et al. de 2020**⁽³²⁾. Revisión sistemática que incluyó solo el ensayo clínico aleatorizado de nusinersén frente a placebo⁽³⁴⁾ (estudio CHERISH) (n=126). Entre ambos brazos hubo una diferencia de 5,6 – 5,9 ($p < 0,001$) puntos de mejora de función motora a favor de nusinersén en la escala *Expanded Hammersmith Functional Motor Scale* (HFMSE), así como un mayor porcentaje de individuos que alcanzaron una mejora respecto al basal de al menos 3 puntos en la misma escala (lo que se considera clínicamente relevante⁽³⁵⁾) a los 15 meses en el brazo de nusinersén frente a placebo (57% vs. 26%, $p < 0,001$). Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticas entre ambos brazos en las variables adquisición de la capacidad de permanecer de pie y de la capacidad de andar, así como tampoco en la aparición de eventos adversos relacionados con el tratamiento.
- **Estudio EMBRACE**⁽³⁶⁾. Estudio fase II con 2 partes diferenciadas en el que se incluyeron un total de 21 pacientes sintomáticos que no

cumplieron los criterios de inclusión de los estudios ENDEAR y CHERISH. El fármaco se mostró seguro, no presentando diferencias en la frecuencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento entre nusinersén y placebo (parte 1). En cuanto a la eficacia, el número de individuos que alcanzaron hitos motores en el brazo de nusinersén fue mayor. No obstante, esta parte del estudio se detuvo de forma temprana después de la demostración del beneficio de nusinersén respecto a la función motora en el estudio ENDEAR.

- **Estudio NURTURE⁽³⁷⁾**. Estudio clínico fase II de seguimiento de una cohorte de pacientes en el que se incluyeron 25 niños con diagnóstico genético de AME y pre-sintomáticos, con 2 (n=15) y 3 copias (n=10) del gen *SMN2*. Los resultados publicados son preliminares tras una mediana de 33,9 meses (2,82 años) de tratamiento. No se pudo estimar el resultado de la variable tiempo hasta la muerte o intervención respiratoria porque hubo pocos eventos. Todos los pacientes permanecieron vivos y ninguno requirió traqueotomía o ventilación permanente. Se obtuvieron resultados positivos en variables secundarias del estudio, relacionadas con la consecución de hitos motores, como fueron que el 100% de los pacientes se sentaba sin apoyo, el 92% andaba con asistencia y el 88% andaba sin ayuda. La frecuencia de eventos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento fue del 32% (n=8).
- **Scheijmans *et al.* 2022⁽³⁸⁾**: estudio realizado con datos procedentes de un registro de pacientes con AME tratados con nusinersén en Países Bajos. Se estudiaron a 69 pacientes (23, 30 y 16 con AME tipo I, II y III, respectivamente) en los que el inicio precoz del tratamiento se asoció a una mejor respuesta ($p < 0,001$) en la consecución de hitos motores. Se recogieron efectos adversos en el 63% de los pacientes, siendo los más frecuentes cefaleas, dolor de espalda, pirexia y malestar.

2-. Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)

Fecha autorización positiva: marzo 2020. Aprobación condicional⁽³⁹⁾.

Indicación: pacientes con AME ligada al cromosoma 5q con mutación bialélica en el gen *SMN1* y un diagnóstico clínico de AME tipo I o hasta 3 copias del gen *SMN2*.

Dosis y vía de administración: se administra una dosis única de 1,1 x 10¹⁴ genomas virales/kg en perfusión durante 60 minutos. Vía intravenosa.

Mecanismo de acción: es un medicamento de terapia génica. Es un vector de transferencia genética que utiliza la cápside de un vector viral adenoasociado AAV9 como vehículo para introducir una copia funcional del gen de supervivencia de las motoneuronas (*SMN1*) en las células transducidas y aumentar los niveles de expresión de la proteína *SMN* en las motoneuronas.

Evidencia localizada: se han localizado 2 revisiones sistemáticas^(40,41) con metanálisis publicadas en 2023 con el objetivo de estimar el efecto de onasemnogene abeparvovec en la función motora e hitos del desarrollo en pacientes con AME tipo 1.

- **Pascual-Morena et al. 2023⁽⁴¹⁾:** se incluyeron 11 estudios en los que se registró un aumento significativo a los 3 y 6 meses de seguimiento en la puntuación de la escala CHOP-INTEND. El 85% (IC95%: 76-96%) de los pacientes consiguieron el control de la cabeza, el 60% (IC95%: 45-76%) la sedestación durante >30 segundos y el 20% (IC95%: 2-39%) la capacidad de caminar. El 74% (IC95%: 58-91%) de los participantes mantuvieron la alimentación vía oral y el 96% (IC95%: 90-100%) no necesitaron soporte ventilatorio. Estos hitos fueron más pronunciados en el estudio con población pre-sintomática, incluso pudiendo caminar sin ayuda. Los estudios de extensión mostraron el mantenimiento de los hitos motores a largo plazo. En cuanto a la seguridad, la cifra de efectos adversos fue de 57%, con una tasa de eventos adversos serios relacionados con el fármaco de 16%.
- **Yang et al. 2023⁽⁴⁰⁾:** se seleccionaron 10 trabajos, 6 de los cuales también fueron incluidos en el trabajo de Pascual-Morena et al.⁽⁴¹⁾. La puntuación en la escala CHOP-INTEND se mantuvo >40 en el 86,9% (IC95%: 69,4-98,2%) de los pacientes, alcanzando al menos un hito del desarrollo en el 85,5% (IC95%: 75,4-93,5) a largo plazo. Los efectos

adversos más frecuentes incluyeron pirexia (60,7%; IC95%: 50,8-70,3) y vómitos (28,5%; IC95%: 16,7-41,7).

También se localizó un estudio no incluido en la anterior revisión:

- **Lowes et al. 2019⁽⁴²⁾**. Se siguieron durante 24 meses a 12 pacientes con AME tipo I con 2 copias de *SMN2*, obteniendo mejoras en la función motora desde la medición basal. Además, 11 pacientes (92%) lograron sentarse sin ayuda durante cinco segundos o más a los 24 meses después del tratamiento y nueve (75%) lograron sentarse sin ayuda durante 30 segundos para el mismo período.

3-. Risdiplam (Evrisdy®)

Fecha autorización positiva: febrero 2021⁽⁴³⁾.

Indicación: tratamiento de la AME 5q en pacientes de 2 meses o mayores, con un diagnóstico clínico de AME Tipo I, Tipo II o Tipo III, o que tienen entre 1 y 4 copias del gen *SMN2*.

Dosis y vía de administración: la dosis diaria recomendada de risdiplam se determina en función de la edad y el peso corporal (0,2 mg de risdiplam/kg de peso para lactantes de 2 meses hasta los 2 años de edad, de 0,25 mg de risdiplam/kg de peso a partir de los 2 años de edad y peso inferior a 20 kg, y de 5 mg de risdiplam a partir de los 2 años de edad y peso superior a 20 kg). Vía oral una vez al día.

Mecanismo de acción: risdiplam corrige el empalme del gen *SMN2* para desplazar el equilibrio de la exclusión del exón 7 a la inclusión del exón 7 en la transcripción de mRNA, aumentando así la producción de la proteína *SMN* funcional y estable.

Evidencia localizada: se han localizado 2 estudios pivotaes:

- **SUNFISH^(44,45)**: ensayo clínico fase II/III, doble ciego, con grupo placebo durante los primeros 12 meses de tratamiento. Se incluyeron 180 pacientes de entre 2 y 25 años con AME tipo 2 o 3 no ambulantes, la mayoría con 3 copias *SMN2*. La edad media de inicio de los síntomas fue de 15,5 meses y la mediana de edad al inicio del tratamiento fue de 9 años (rango: 2-25). Los resultados mostraron mejora de la puntuación de función motora comparado con el placebo. Fallecieron 7 pacientes por

complicaciones respiratorias relacionadas con la progresión de la enfermedad. El 84,5% de los pacientes sufrió al menos un efecto adverso, la mayoría grado 1 o 2, aunque el 22,2% experimentó al menos uno grave. Los registrados con mayor frecuencia fueron infecciones (65,6%), trastornos gastrointestinales (39,1%) y trastornos del sistema nervioso (17,4%).

- **FIREFISH⁽⁴⁶⁾**: se evaluó la eficacia de risdiplam a los 12 meses de seguimiento, en 41 pacientes con AME tipo 1 y en el que los resultados fueron comparados con la historia natural de la enfermedad de 40 pacientes, procedentes de 2 cohortes de pacientes con características similares. Los resultados mostraron mejoras con respecto al criterio predefinido en la capacidad de sedestación durante 5, 30 segundos y sedestación estable, en obtener una puntuación en la escala CHOP-INTEND ≥ 40 (función clínicamente significativa) o un aumento ≥ 4 puntos desde el basal, en el porcentaje de pacientes respondedores a hitos motores, en el mantenimiento de la alimentación oral y en la supervivencia libre de eventos. Se recogieron 48 eventos adversos graves (neumonía, bronquiolitis, hipotonía, fallo respiratorio) en 24 pacientes (59%). Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior (68%), neumonía (39%), pirexia (39%), estreñimiento (20%), diarrea (10%) y rash máculopapula (10%).

Atención sanitaria habitual optimizada

Ante la confirmación diagnóstica de un paciente con AME, se inicia el proceso de comunicación a la familia. En los casos más graves, hasta hace no mucho se informaba a la familia sobre la evolución y la historia natural, con una alta probabilidad de desenlace fatal, y para establecer un consenso sobre la conducta de seguimiento y la alternativa de cuidados paliativos o de intervención con traqueotomía y ventilación mecánica invasiva⁽⁶⁾

Los aspectos consensuados internacionalmente incluyen⁽²⁶⁾:

- Aspectos diagnósticos genéticos
- Nutrición, crecimiento y cuidados óseos
- Aspectos respiratorios
- Cuidados ortopédicos
- Fisioterapia y rehabilitación

- Compromiso de otros órganos o sistemas
- Cuidados hospitalarios del paciente agudo y las complicaciones
- Medicaciones y tratamiento
- Aspectos éticos y cuidados paliativos

Justificación

La AME es una enfermedad neuromuscular hereditaria caracterizada por una degeneración progresiva de las neuronas motoras medulares que conducen a debilidad proximal muscular simétrica y atrofia de los grupos musculares⁽⁷⁾. Aunque es una enfermedad rara, representa la causa genética más frecuente de mortalidad infantil^(15,16,17). La reciente autorización de 3 nuevos fármacos modificadores de la enfermedad ha supuesto que la AME⁽²⁷⁾, en alguna de sus formas clínicas, deje de considerarse una enfermedad intratable. Como consecuencia, la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad solicita a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud un informe sobre el estado de situación en cuanto a la evidencia existente sobre la inclusión de la AME dentro de un programa de cribado neonatal.

Objetivo

El objetivo de este informe es evaluar la seguridad y la efectividad clínica del programa de cribado neonatal de AME para la reducción de la mortalidad y/o morbilidad.

Estos objetivos se podrían traducir en la siguiente pregunta de investigación:

¿Es el cribado neonatal de la atrofia muscular espinal (AME) un procedimiento seguro y efectivo en términos de reducción de la mortalidad, morbilidad, prevalencia de la enfermedad y/o mejora de la calidad de vida?

Metodología

1. Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA⁽⁴⁷⁾. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane⁽⁴⁸⁾. Se redactó un protocolo en el que se especificaron con anterioridad el alcance y objetivos; la pregunta de investigación definiendo la población, intervención, resultados y diseño; la metodología; la elaboración del formulario de extracción de datos; el producto a entregar y la organización del trabajo.

2. Búsqueda

Se realizó una búsqueda preliminar enfocada a localizar documentos de síntesis (revisiones sistemáticas e informes de evaluación) que pudieran servir para responder la pregunta de investigación planteada, en cuyo caso se haría una adaptación del informe correspondiente, total o parcial. Asimismo se utilizaría para identificar testigos que sirvieran para filiar términos que facilitasen la elaboración de la búsqueda bibliográfica.

Posteriormente se realizó una búsqueda sistemática de la literatura estructurada en dos partes: una búsqueda estructurada en las bases de datos referenciales [hasta julio de 2022] MedLine (OVID), EMBASE, WOS y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library (Anexo 1) y otra manual en los sitios WEB de agencias nacionales e internacionales de evaluación de tecnologías sanitarias así como en otros organismos considerados de relevancia. Se buscó en Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA) a través de la base de datos los *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), en el *International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (EuroScan), y la Cochrane Library. Se revisaron los registros de ensayos clínicos clinicaltrials.gov (EE.UU) y EU *Clinical Trials Register* (Unión Europea).

Se revisaron los sitios WEB de agencias no incluidas en INAHTA y de instituciones nacionales e internacionales como el Ministerio de Sanidad, la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, Organización Mundial de la Salud (OMS), los *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*.

Finalmente se realizó una revisión secundaria a partir de las referencias bibliográficas de los artículos recuperados.

3. Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

Para la selección de los estudios, los criterios de inclusión quedaron definidos según los siguientes parámetros:

- **Población:** recién nacidos vivos.
- **Intervención:** cribado de AME mediante prueba genética con sangre seca de talón.
- **Resultados:** seguridad, efectividad clínica —en términos de reducción de la carga de enfermedad (función motora, necesidad de ventilación mecánica, hospitalización, hitos del desarrollo, etc), supervivencia, mejora en la calidad de vida y disminución de la prevalencia—.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas.
- Resúmenes de congresos o protocolos de investigación.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro.
- Estudios de descripción <10 pacientes.
- Estudios preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.

4. Extracción de los datos

La selección de los artículos se realizó por dos investigadoras experimentadas (ALM, EBA). Para la extracción de los datos, las variables recogidas incluyeron información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características de los pacientes, así como de la intervención y el seguimiento. Como variables específicas, se incluyeron indicadores de seguridad y efectividad clínica.

5. Evaluación de la calidad metodológica

Se ha realizado una lectura crítica de los artículos seleccionados, con el fin de identificar los problemas metodológicos que pudieran influir en la validez interna y externa de los estudios. La evaluación de la calidad metodológica se realizó utilizando la herramienta AMSTAR⁽⁴⁹⁾ para las revisiones sistemáticas. Para la valoración del riesgo de sesgo en el establecimiento de la calidad de los artículos originales se siguieron los criterios recomendados por Colaboración Cochrane⁽⁴⁸⁾. Para la valoración de la calidad de los estudios de series de casos se utilizó la herramienta elaborada por Osteba.

6. Síntesis de los resultados

En aquellas variables en las que fue posible la combinación estadística de los datos se realizó un análisis cuantitativo (metanálisis), en caso contrario, se llevó a cabo la síntesis cualitativa de los resultados.

Resultado

Resultado de la búsqueda

Las estrategias de búsqueda de revisiones sistemáticas en las diferentes bases de datos referenciales identificaron un total de 187 trabajos, una vez eliminados los duplicados. Tras la lectura del título y el resumen de las referencias, se excluyeron 142 que no cumplían los criterios de inclusión establecidos y se seleccionaron 45 referencias para su lectura a texto completo. Finalmente, solo se incluyeron 8 estudios que contenían resultados sobre eficacia o seguridad en el informe (Anexo 2), los restantes 37 estudios fueron excluidos tras su lectura a texto completo (los motivos de exclusión se detallan en el Anexo 3). En la búsqueda realizada en otras fuentes bibliográficas se recuperó un documento del *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar el beneficio del cribado neonatal de AME⁽¹²⁾.

El esquema con el flujo de selección de referencias se muestra en el Anexo 2.

Descripción y calidad de los artículos

Revisión bibliográfica

El trabajo realizado por IQWiG⁽¹²⁾ consistió en una revisión de la bibliografía publicada hasta octubre de 2019, para localizar estudios que compararan la realización del cribado neonatal con no realizar cribado y que mostraran resultados de mortalidad, morbilidad (alcanzar los hitos del desarrollo y crecimiento del niño, hospitalizaciones, disnea, etc), eventos adversos y calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, no hubo ningún estudio con estos criterios de selección, por lo que se incluyeron aquellos trabajos en los que se compararon pacientes tratados con nusinersén de forma temprana (tanto pre-sintomáticos como de forma precoz, una vez se inician los síntomas) *versus* de forma tardía. La revisión recuperó un estudio

que cumplió estos criterios (estudio ENDEAR⁽³³⁾). También se incluyeron 4 estudios de validez diagnóstica cuya prueba de referencia fue el análisis genético o el seguimiento en el caso de los resultados negativos. Estos resultados se muestran en el apartado “Tratamiento en fase presintomática” de este informe donde se incluye la evaluación de la eficacia del tratamiento.

Según la herramienta AMSTAR 2 para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas⁽⁴⁹⁾, el trabajo fue de calidad alta (Anexo 4). Se realizaron sobre un tema claramente definido, donde se especificaron los objetivos, criterios de inclusión y resultados. La búsqueda se realizó en bases de datos adecuadas. La selección de artículos se hizo por pares independientes. Los autores realizaron evaluación del riesgo de sesgo aunque no especificaron el uso de la herramienta utilizada. Sin embargo, la revisión no pudo localizar estudios originales sobre la efectividad clínica del cribado neonatal de AME, por lo que los resultados mostrados se centraron en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

Estudios originales

Seis de los 8 estudios primarios recuperados describieron las experiencias realizadas en EE.UU.^(17,50), Australia⁽⁵¹⁾, Alemania⁽⁵²⁾ y Taiwán⁽⁵³⁾ y Bélgica⁽⁵⁴⁾.

Descripción de la población e intervención

Se cribaron entre 103.903 y 364.000 recién nacidos, de los que se diagnosticaron entre 8 y 43 casos de AME, lo que se traduciría en una incidencia que osciló entre 1/6.910 en Alemania⁽⁵²⁾ y 1/28.137 en EE.UU.⁽¹⁷⁾. En todos los casos se realizó, además de la detección de la delección *SMN1*, el estudio del número de copias *SMN2*. En Australia⁽⁵¹⁾, donde no se consideraron como casos positivos aquellos recién nacidos con ≥ 4 copias *SMN2*, hubo un falso positivo. También se registró un falso positivo en EE.UU.⁽⁵⁰⁾; y un falso negativo en los programas de Taiwan⁽⁵³⁾ y Bélgica⁽⁵⁴⁾.

Entre el 37,5% y el 77,8% de los pacientes presentaron 2 copias *SMN2*, siendo lo más frecuente en todos los trabajos excepto en EE.UU.⁽¹⁷⁾, donde se registró la misma frecuencia de pacientes con 2 y con 3 copias. El tiempo hasta la confirmación diagnóstica se realizó, por lo general, en los primeros 14 días de vida, mientras que se inició el tratamiento entre los 14 y los 40

días de vida, llegando en Taiwan⁽⁵³⁾ hasta los 6 meses. En los programas de cribado de Australia⁽⁵²⁾ y Taiwan⁽⁵³⁾ sólo se administró tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes con 2-3 copias *SMN2*. En Australia⁽⁵¹⁾ y Alemania⁽⁵²⁾, fueron tratados con nusinersén, mientras que, en EE.UU.^(17,50), Taiwán⁽⁵³⁾ y Bélgica⁽⁵⁴⁾, se utilizó también la terapia génica. Además, en Bélgica se trató con risdiplam a un paciente con 4 copias. El tratamiento se inició previamente al inicio de los síntomas en la mayoría de los pacientes (entre el 33% y el 100% de los diagnosticados), excepto en Taiwan⁽⁵³⁾, donde solo en un caso se inició el tratamiento de forma presintomática. En Bélgica, todos los pacientes con 2 copias *SMN2* presentaban síntomas al inicio del tratamiento⁽⁵⁴⁾.

El seguimiento de los pacientes fue variable, oscilando entre 2 meses y 5 años (Tabla 4).

Descripción de las medidas de resultados

Supervivencia

Resultado recogido como el número de fallecimientos registrados durante el seguimiento^(52,53).

Reducción de la carga de enfermedad

Se ofreció información sobre el número de niños que presentaron:

- Consecución de hitos motores.
- Presencia de síntomas.
- Necesidad de alimentación por sonda gástrica.
- Necesidad de intervención respiratoria.

Calidad de vida y satisfacción

Dos trabajos recogieron^(55,56) resultados sobre calidad de vida.

- Cuestionario auto-administrado CarerQoL-7D: Kariyawasam *et al.*⁽⁵⁵⁾ lo utilizaron para la evaluación del impacto de proporcionar cuidados informales en los cuidadores. Está compuesto de 16 items, al inicio y a los 6 meses del resultado positivo.
- En el otro estudio⁽⁵⁶⁾, se evaluó la calidad de vida con diferentes cuestionarios y los resultados se mostraron como la mediana de

puntuación obtenida en el grupo en el que se hizo cribado comparado con el grupo con diagnóstico sintomático:

- PedsQL (impacto a la familia, módulo genérico de satisfacción del cuidado de la salud y módulo neuromuscular).
- EuroQol-5D (EQ-5D) para pacientes mayores de 6 años, escala que tiene 5 dimensiones (morbilidad, autocuidado, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión).
- Índice de Utilidades en Salud Mark 2 y 3 (*Health Utilities Index* -HUI-).

Tabla 4. Descripción de los artículos sobre los programas de cribado neonatal de la atrofia muscular espinal.

		Kay 2020 ⁽¹⁷⁾	Hale 2021 ⁽⁶⁰⁾	Kariyawasam 2020 ⁽⁶¹⁾	Vill 2021 ⁽⁶²⁾	Weng 2021 ⁽⁶³⁾	Boemer 2021 ⁽⁶⁴⁾
País		EE.UU.	EE.UU.	Australia	Alemania	Taiwan	Bélgica
N		225.093	179.467	103.903	297.163	364.000	136.339
Periodo de cribado		octubre 2018- octubre 2019	2018-2021	agosto 2018-julio 2019	enero 2018-enero 2020	noviembre 2014- mayo 2019	Marzo 2018-febrero 2021
Prueba de cribado*	deleción SMN1	RT- PCR	qPCR	RT- PCR	qPCR	RT-PCR	qPCR
	tiempo hasta el resultado (días de vida)	ND	Mediana y media 4 (rango 3-6)	8 (rango 5-18)	Mediana 6 (rango 3-9)	ND	Mediana 18 (rango 9-27)
Prueba de confirmación	técnica	ND	ND	MLPA y qPCR	MLPA en sangre	ddPCR, MLPA	MLPA
	copias SMN2	qPCR, ddPCR	ND	ddPCR	MLPA	ddPCR, MLPA	MLPA
Cribado positivo	definición	SMN1 Ct \geq 30 RPPH1 Ct $<$ 30	ND	$<$ 4 SMN2	ND	ND	ND
	N	8	10 (1 FP)	10 (1 FP)	43	20 (1 FN)	9 (1 FN)
	sexo femenino	ND	ND	40%	ND	47,6%	30%
	SMN2	2 copias: 3 (37,5%) 3 copias: 3 (37,5%) \geq 4 copias: 2 (25%)	2 copias: 7 (77,8%) 4 copias: 2 (22,2%)	2 copias: 67% 3 copias: 33%	2 copias: 17 (39,5%) 3 copias: 10 (23%) 4 copias: 14 (32,5%) 5 copias: 2 (4,5%)	2 copias: 43% 3 copias: 29% 4 copias: 29%	2 copias: 50% 3 copias: 30% 4 copias: 20%

Tabla 4. Descripción de los artículos sobre los programas de cribado neonatal de la atrofia muscular espinal (continuación)

	Kay 2020 ⁽¹⁷⁾	Hale 2021 ⁽⁶⁰⁾	Kariyawasam 2020 ⁽⁵¹⁾	Vill 2021 ⁽⁵²⁾	Weng 2021 ⁽⁵³⁾	Boemer 2021 ⁽⁵⁴⁾	
Diagnóstico positivos	8	9	9	43	21	10	
Incidencia	1/28.137	1/19.940	1/11.544	1/6.910	1/17.000 (IC95%: 11.350-26.530)	1/13.634 (IC95%: 8.417-35.858)	
Tiempo hasta confirmación (días de vida)	Primeros 13 días	ND	Mediana 13,5	Mediana 14 (rango 9-23)	ND	Mediana 21 (rango 10-35)	
Otras pruebas diagnósticas	potencial de acción muscular compuesto	ND	- EMG - potencial de acción muscular compuesto	potencial de acción muscular compuesto	- exploración neurológica - potencial de acción muscular compuesto	ND	
Tratamiento	inicio en días de vida	Mediana 36 (rango 19-40) - 4-6 semanas de vida +5-6 meses - 38 días de vida	Media 36 Mediana 18	26,5 (rango 16-37) (datos de Kay_2020)	- 2 copias: 14-39 (6,5 días desde confirmación diagnóstica) - 3 copias: 20-29	- rango 12 días-6 meses	-media 10 días desde primera consulta
	tipo (n)	- Nusinersén +terapia génica (2) - terapia génica (5)†	-Nusinersén (2) -Nusinersén +terapia génica (1) - terapia génica (5) -los 3 fármacos (1)	- Nusinersén (8)	- Nusinersén: si 2-3 copias SMN2	- Nusinersén; 2 copias (4) y 3 copias (5) - terapia génica: 2 copias (2)	-Nusinersén: 2 copias (4) y 3 copias (2) - terapia génica: 2 copias (1) y 3 copias (1) -Risdiplam:4 copias (1)
Pre-sintomáticos antes del inicio del tratamiento	100%	33%	56%	81,4%	4,8%	50% (3-4 copias SMN2)	

Tabla 4. Descripción de los artículos sobre los programas de cribado neonatal de la atrofia muscular espinal (continuación)

	Kay 2020 ⁽¹⁷⁾	Hale 2021 ⁽⁶⁰⁾	Kariyawasam 2020 ⁽⁵¹⁾	Vill 2021 ⁽⁵²⁾	Weng 2021 ⁽⁵³⁾	Boemer 2021 ⁽⁵⁴⁾
Seguimiento	- media 14,4 meses - rango: 2-12 meses	- rango: 5-24 meses	- CHOP-INTEND† - rango 6-12 meses	- CHOP-INTEND y HINE-2 - mediana 13 meses - cada 2-4 meses	-rango:11 meses-5,4 años	- CHOP-INTEND y HINE-2 - rango 12-33 meses
Financiado por la industria	Sí	No	Sí	No	Sí	Sí

CHOP- INTEND: *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorder*; Ct: ciclo umbral; ddPCR: droplet digital reacción en cadena de la polimerasa; EMG: electromiograma; HINE: *Hammersmith Infant Neurological Examination*; MLPA: amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples; ND: datos no disponibles; qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa; RPPH1: *ribonuclease P RNA component H1*; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa; *SMN*: *gen Survival Motor Neuron*.

* Solo detecta delección en homocigotos

† Un paciente de este grupo no recibió tratamiento (≥ 4 copias *SMN2*), mientras el otro comenzó con terapia génica a los 6 meses de edad

‡ Evaluación motora funcional para niños de 4 meses a 4 años de vida, donde un aumento de CHOP- INTEND ≥ 4 indicó mejoría clínicamente significativa de la función motora. Contiene 16 ítems y la puntuación mayor posible es 64

Riesgo de sesgo

Los trabajos recuperados fueron estudios descriptivos. De esta manera, no es posible determinar la eficacia o efectividad de los resultados obtenidos de manera definitiva al no contar con grupo control. De hecho, la principal limitación de este diseño es la dificultad de poder atribuir el efecto observado a la intervención, ya que este podría deberse a otros factores distintos a la misma.

Los estudios recuperados tuvieron una calidad metodológica media (Anexo 4). Entre los aspectos positivos, destacar que se definió correctamente la pregunta de investigación, así como la intervención y los resultados de la investigación. Por otro lado, las principales limitaciones metodológicas se debieron al reducido tamaño muestral, que limitaría la validez externa, y que no se ofrecieron detalles sobre el sistema utilizado en la recogida de la información así como la no descripción, en 3 de los estudios, de las escalas de medida de los resultados utilizadas. Además, la mayoría de los trabajos estuvieron financiados por la industria.

Principales resultados

Seguridad

En los trabajos de Kay *et al.* de 2020⁽¹⁷⁾ y Hale *et al.*⁽⁵⁰⁾, ambos en EE.UU, no se registró ningún efecto adverso en los pacientes tratados con terapia génica. En el resto de los estudios no se comunicó esta información.

Kariyawasam *et al.*⁽⁵⁵⁾ describieron las desventajas que presentaba el programa de cribado, entre las que estuvieron el miedo al futuro y la posibilidad de estigmatización por parte de la comunidad.

Sin embargo, ningún padre experimentó ansiedad anticipada antes de recibir los resultados del cribado. Una vez informados del resultado positivo, el 83% tuvieron ansiedad, el 14% ira, el 14% tristeza y/o confusión en el 34%. En un 48% de los casos hubo un periodo de esperanza de que se tratara de un falso positivo.

Efectividad clínica

Supervivencia

Los fallecimientos registrados en los estudios^(52,53) (5/100 pacientes diagnosticados) se produjeron entre los 3 y 5 meses de vida y exclusivamente en niños no tratados con 2 copias *SMN2*.

En el resto de los estudios no se registraron fallecimientos al finalizar el seguimiento (Tabla 5).

Reducción de la carga de enfermedad

Los pacientes con 2 o 3 copias *SMN2* tratados de forma **asintomática**, se mantuvieron libres de síntomas (24/36) o presentaron mejoría en la función motora durante el seguimiento (1/36), no fueron necesarias intervenciones respiratorias ni de alimentación por sonda gástrica, así como tampoco se presentaron complicaciones ortopédicas, como escoliosis o contracturas. En 5 pacientes no se ofrecieron datos de la evolución clínica, principalmente porque pasaron a formar parte del ensayo clínico NURTURE⁽³⁷⁾.

Los casos **sintomáticos** tratados presentaron, en su mayoría, mejoría en la función motora. En el programa de Taiwan⁽⁵³⁾ se especificó que en 2 de los 3 niños con 2 copias *SMN2* se necesitó gastrostomía y/o ventilación no invasiva (BiPAP). En el cribado neonatal en Australia, solo un paciente tuvo progresión clínica a pesar del tratamiento, con necesidad de ventilación no invasiva y de alimentación nasogástrica que se inició a los 19 días de vida⁽⁵¹⁾. En Bélgica, los 5 niños sintomáticos con 2 copias *SMN2* alcanzaron la sedestación a los 6-7 meses y pudieron caminar con ayuda a los 27 meses de seguimiento⁽⁵⁴⁾ (Tabla 5).

Ningún niño con ≥ 4 copias de *SMN2* mostró clínica durante el periodo de seguimiento, independientemente de que se iniciara o no tratamiento, por lo que el inicio del tratamiento durante el primer año de vida aunque no se muestren signos de la enfermedad es un tema a debate⁽⁵²⁾. Sólo un caso (programa de Taiwán) comenzó con síntomas a los 37 meses de edad, aunque podía caminar⁽⁵³⁾ (Tabla 5).

Calidad de vida y satisfacción

Dos estudios localizados ofrecieron información sobre la calidad de vida de los pacientes^(55, 56) (Tabla 6).

Kariyawasam *et al.*⁽⁵⁵⁾ incluyeron a los padres (n=29 de 36) de los niños con resultado positivo (n=18 niños) en el cribado realizado en Australia desde agosto de 2018 hasta julio de 2020. Los padres tuvieron una mediana de edad de 31 años (rango: 17-50), el 69% tuvieron religión monoteísta, el 14% politeísta y el 17% no profesaban ninguna religión. La mayoría (69%) tenían estudios terciarios. El 66% ya habían participado en programas de cribado de AME con anterioridad. Ningún padre había tenido otro hijo con resultado positivo para AME, aunque en una ocasión hubo antecedentes familiares.

El 100% de los padres participarían en el programa de cribado neonatal de AME en el futuro. Entre los beneficios recogidos se encontraron el cuidado recibido por los niños y sus familias, el acceso temprano a las diferentes opciones de tratamiento, el potencial beneficio clínico y facilidad en el proceso diagnóstico.

La calidad de vida de los padres mejoró significativamente a lo largo del tiempo (medición basal=4 vs. a los 6 meses=8; $p<0,001$).

Dangouloff *et al.*⁽⁵⁶⁾, en la escala PedsQL, describieron que la puntuación mediana fue mayor en el grupo de pacientes asintomáticos identificados por el cribado (62, 93 y 86, respectivamente para cada módulo), frente a los grupos de pacientes con síntomas tratados (57, 51, 62, respectivamente) y no tratados (51, 54, 66, respectivamente). La diferencia entre los pacientes sintomáticos tratados y no tratados (57 vs. 51) no fue significativa en el impacto familiar de la escala PedsQL ($p=0,107$) o la subescala analógica visual de la escala EQ-5D para valorar de forma genérica la calidad de vida relacionada con la salud ($p=0,72$).

La calidad de vida relacionada con la salud y la puntuación de utilidad fue mayor en los identificados mediante el programa de cribado y que fueron tratados sin presentar síntomas.

Tabla 5. Resultados de los pacientes con diagnóstico confirmado

		Kay 2020 ⁽¹⁷⁾ (n=8)	Hale 2021 ⁽⁶⁰⁾ (n=9)	Kariyawasam 2020 ⁽⁶¹⁾ (n=9)	Vill 2021 ⁽⁵²⁾ (n=43)	Weng 2021 ⁽⁶³⁾ (n=21)	Boemer 2021 ⁽⁶⁴⁾ (n=10)
2 copias SMN2							
Asintomáticos al inicio del tratamiento	n	3	2	3	9	0	0
	Evolución (n)	asintomáticos (3)	-asintomáticos (1) -retraso motor leve (1)	ND (ECA)	- asintomáticos (8) - éxitus (1 sin tratamiento)		-
Sintomáticos al inicio del tratamiento	n	0	5	3	8	9	5
	Evolución (n)	-	-asintomáticos (1) -retraso motor leve (1) -mejoría motora (2) -debilidad MMII (1)	- mejoría motora (1) - deterioro motor (1) - ND (1 sin tratamiento)	- mejoría motora (7) - éxitus (1 sin tratamiento)	- éxitus (3 sin tratamiento) - 4 años de vida: camina tambaleándose, ayuda para tos, gastrostomía, escoliosis leve (1) - 3,3 años de vida: se mantiene sentado (de pie con ayuda), ayuda para tos, BiPAP <12 h/día, gastrostomía (1) - 1,5 años de vida: camina con ayuda (1) - sin datos (3)	-se sienta a los 6-7 meses (n=5) -camina con ayuda a los 27 meses -no se sienta (n=1) - CHOP-INTEND*: 51,58,60,24 y 34 - HINE-2: 24, 20,17 y 2

Tabla 5. Resultados de los pacientes con diagnóstico confirmado (continuación)

		Kay 2020 ⁽¹⁷⁾ (n=8)	Hale 2021 ⁽⁵⁰⁾ (n=9)	Kariyawasam 2020 ⁽⁵¹⁾ (n=9)	Vill 2021 ⁽⁵²⁾ (n=43)	Weng 2021 ⁽⁵³⁾ (n=21)	Boemer 2021 ⁽⁵⁴⁾ (n=10)
3 copias SMN2							
Asintomáticos al inicio del tratamiento	n	3	0	2	10	1	3
	Evolución (n)	asintomáticos (3)	-	- mejoría motora (1) - ND (ECA)	- asintomáticos (6) - síntomas a los 6-11 meses (4 sin tratamiento)	ND (1)	- se sienta a los 7 meses (n=3) - camina a los 11, 13 y 15 meses - CHOP-INTEND*: 64 (n=2) y 62 - HINE-2: 26, 24 y 21
Sintomáticos al inicio del tratamiento	n	0	0	1	0	5	0
	Evolución (n)	-	-	mejoría motora (1)	-	- 5,3 años de vida: se sienta, BiPAP <6h/día, asistencia para la tos, escoliosis leve (1 sin tratamiento) - se sientan (2), camina a los 16 meses (1) - ND (1)	-
≥4 copias SMN2							
Evolución con tratamiento (n)		asintomático (1)	asintomático (2)	0	asintomático (1)	0	- se sienta a los 5-6 meses - camina a los 12 meses - CHOP-INTEND: 64 (n=2) - HINE-2: 26
Evolución sin tratamiento (n)		asintomático (1)	0	0	asintomático (15)	- 2,4-5,4 años de vida: asintomático (3) - ND (2) - 3,4 años de vida: camina (1)	0

BIPAP: ventilación no invasiva mediante presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias; ECA: ensayo clínico aleatorizado; MMIL: miembros inferiores; ND: datos no disponibles.

*La escala CHOP-INTEND tiene una puntuación máxima de 64 y la escala HINE-2 de 26

Tabla 6. Resultados calidad de vida de los pacientes con atrofia muscular espinal.

		Kariyawasam et al. ⁽⁶⁵⁾ 2021		Dangouloff et al. ⁽⁶⁶⁾ 2022	
		Basal	6 meses	Cribado asintomáticos (n=14)	No cribado sintomáticos (n=42)
CarerQoL-7D (mediana)		4	8*	ND	ND
EQ-5D† (mediana)		ND	ND	79	73
HUI-3‡ (mediana)		ND	ND	1 (n=3)	0,26 (n=35)
PedsQL/100 (mediana)	Impacto familia	ND	ND	62 (n=13)	57 (n=32)
	GCS	ND	ND	93 (n=4)	51 (n=36)
	NMM	ND	ND	86 (n=4)	62 (n=36)

GCS: *Generic Core Scale*; ND: datos no disponibles; NMM: *neuromuscular model*; PedsQL/100: *Pediatric Quality of Life Inventory* (puntuación 0-100)

* $p < 0,001$

†Escala analógica visual con puntuaciones e 0 a 100

‡HUI-3: (actualización del HUI-2) instrumento para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en población general que permite asignar una utilidad (el valor 0 es la muerte y 1 el estado de salud perfecto) a cada una de las preguntas categóricas que describen el estado de salud funcional en un total de 8 atributos (visión, audición, habla, deambulación, destreza, emoción, cognición y dolor)

Aspectos económicos

Coste unitario

Nusinersén

En la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos (CIPM) en su sesión N° 209 celebrada el día 3 de febrero de 2021 se acuerda un precio de 70.000 € para Spinraza® 12 mg solución inyectable⁽⁵⁷⁾.

Onasemnogen abeparvovec

En la CIPM, en su sesión 211, del 7 de abril de 2021, se acuerda un precio de 1.945.000 € para Zolgensma® 2 x 10¹³ genomas vectoriales/ml solución para perfusión⁽⁵⁸⁾.

Risdiplam

Precio establecido en la sesión 224 de 5 de mayo de 2022 en 8.285 € para Evrysdi® 80 ml de solución oral^a.

Financiación por el SNS

En la CIPM en su sesión N° 178, celebrada el día 13 de diciembre de 2017, se acordó la inclusión en la prestación farmacéutica del SNS^b, con cargo a

^a Ministerio de Sanidad. Acuerdos de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 224 de 5 de mayo de 2022 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021. [Consultado 22/03/2023]. URL: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20220602_ACUERDOS_CIPM_224.pdf

^b Debemos puntualizar que estos acuerdos no son definitivos puesto que, previo a la Resolución por parte de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia (DGCYF), se dispone del trámite de alegaciones al Proyecto de Resolución por parte de la empresa, según el procedimiento administrativo. Por tanto, los acuerdos tomados en esta Comisión no serán efectivos hasta que se emita la correspondiente Resolución definitiva por la DGCYF y los cambios que generan estos acuerdos se incluyan en el Nomenclátor de facturación correspondiente.

fondos públicos, del medicamento Spinraza® 12 mg solución inyectable, 1 vial de 5 ml⁽⁵⁹⁾. Se establece que nusinersén sea financiado en el tratamiento de pacientes diagnosticados de AME 5q, excluyéndose los tipos 0, IA y IV, de acuerdo a criterios de inicio, seguimiento y discontinuación establecidos en un protocolo fármacoclínico y un registro de los pacientes tratados para todo el SNS⁽⁵⁷⁾.

Con respecto a onasemnogen abeparvovec, la Comisión acuerda proponer la financiación a la Dirección General para 2 tipos de pacientes que cumplan con los criterios clínicos que se detallan en el **acuerdo de pago por resultados** especificado en dicho documento⁽⁵⁸⁾:

- Pacientes con AME en 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* y un diagnóstico clínico de AME tipo I.
- Pacientes con AME pre-sintomáticos en 5q con una mutación bialélica en el gen *SMN1* con los siguientes criterios:
 - Diagnóstico de AME tipo I pre-sintomática y 2 copias del gen *SMN2*.
 - Edad ≤6 semanas (≤42 días).
 - Edad gestacional de 35 a 42 semanas.
 - Anticuerpos anti adenovirus (AAV) por debajo de 1:50.

La determinación del cumplimiento individual de las condiciones de pago se efectuará a través de un Comité de Seguimiento en cada Comunidad Autónoma que se constituirá entre las administraciones sanitarias y el laboratorio ofertante/suministrador. El obligado cumplimiento y cumplimentación en todo el SNS del protocolo farmacoclínico elaborado por la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia a través del Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto Sanitario y Económico en el SNS (VALTERMED).

Recientemente, la Comisión acuerda proponer a la Dirección General la financiación de risdiplam en pacientes con AME tipo I que posean hasta 3 copias del gen *SMN2*.

Estudios en marcha

En la base de datos clinicaltrial.gov se han recuperado 3 estudios en marcha (Tabla 7).

Tabla 7. Estudios en marcha sobre cribado de atrofia muscular espinal.			
Número de identificación	Título del estudio	Fecha de finalización	Localización
NCT05645250	Feasibility of a newborn screening for spinal muscular atrophy (SMA) in France: DEPISMA prefigurator project in grand-est and nouvelle-aquitaine	Diciembre 2024	Francia
NCT05237544	Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy (SMA) - a Proof of Principle Study Using Anonymised Blood Spots	Marzo 2021	Reino Unido
NCT05481164	Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy	Marzo 2025	Reino Unido

Discusión

Para la incorporación de los programas poblacionales de cribado, es importante la evaluación de la totalidad de los criterios necesarios para su implementación. En este informe se ha realizado una revisión de dichos criterios, así como una evaluación de la efectividad clínica y seguridad del cribado neonatal de AME. Se han recuperado estudios de seguimiento de casos que mostraron la experiencia en esta intervención en diferentes países que han pilotado o implementado el cribado neonatal de AME con motivo de la aprobación de nuevos fármacos modificadores de una enfermedad con limitadas opciones terapéuticas.

Los principios básicos para la implantación de un cribado se cumplen en los aspectos clave relacionados con la enfermedad y la prueba de cribado y diagnóstico, aunque no hay evidencia publicada sobre la eficacia del tratamiento en fase pre-sintomática, sobre la efectividad comparada de los diferentes tratamientos, y la disminución de la morbilidad y mortalidad debido al cribado se basó en estudios con pocos pacientes (Tabla 8). Además, los estudios recuperados no incluyeron grupo control. Dada la baja incidencia de esta enfermedad, los casos estudiados fueron pocos, y en algunos estudios, los recién nacidos diagnosticados en el cribado fueron derivados a ensayos clínicos para evaluar la eficacia del tratamiento administrado pre-sintómicamente, por lo que no se ofrecieron datos sobre la evolución de estos pacientes.

Los datos sugieren que los niños con 2-3 copias de *SMN2* tratados antes del inicio de los síntomas continuaron asintomáticos durante el seguimiento. Los fallecimientos se produjeron exclusivamente en niños no tratados con 2 copias *SMN2*. Por otro lado, existe incertidumbre sobre el tratamiento en aquellos pacientes con 4 copias de *SMN2* (fenotipos III y IV), ya que todos estos niños permanecieron asintomáticos, con y sin tratamiento.

Tabla 8. Cumplimiento de los requisitos para la implantación de la atrofia muscular espinal dentro de un programa de cribado poblacional

Criterios	Requisitos	Respuesta
Enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> - Problema importante de salud: frecuente y grave - Historia natural conocida con periodo de latencia detectable - Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas 	<ul style="list-style-type: none"> - Problema es grave, aunque poco frecuente por ser una enfermedad rara - Sí - No aplicable
Prueba de cribado	<ul style="list-style-type: none"> - Rápida, segura, fácil de realizar, aceptada por profesionales y pacientes - Prueba válida, fiable: alta sensibilidad y valor predictivo positivo - Buena relación coste-efectividad 	<ul style="list-style-type: none"> - Sí - Sí - Sí
Prueba diagnóstica y tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento - Existencia de un tratamiento más efectivo en fase pre sintomática que en fase sintomática - Atención sanitaria habitual optimizada: acceso a pruebas diagnósticas y tratamiento 	<ul style="list-style-type: none"> - Sí - No hay publicada evidencia sobre la eficacia o efectividad del tratamiento en fase presintomática con un seguimiento a largo plazo* - Sí

Tabla 8. Cumplimiento de los requisitos para la implantación de la atrofia muscular espinal dentro de un programa de cribado poblacional (continuación)

Criterios	Requisitos	Respuesta
Programa de cribado	<ul style="list-style-type: none"> - Evidencia de eficacia - Beneficio que supere los potenciales riesgos - Población diana bien definida - Coste equilibrado - Programa completo aceptable desde el punto de vista clínico, social y ético - Evaluación y calidad: sistema de información adecuado - Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud 	<ul style="list-style-type: none"> - Con nivel de evidencia bajo, los estudios sugieren resultados favorables en niños con AME y 2 o 3 copias del gen SMN2 - Sí - Sí - Pendiente de evaluación económica del programa de cribado - Sí - La AME está incluida en el Registro de Pacientes de Enfermedades Raras, y el cribado de AME lo estaría en el Programa de Cribado Neonatal de Enfermedades Endocrino-metabólicas, de cobertura nacional basados en los registros de las CC.AA. Estos registros permiten analizar la calidad del programa de cribado, aunque no conocemos si la información actual es la adecuada para realizar estudios con datos “de la vida real” sobre variables de seguimiento clínico de pacientes cribados y tratados - Pendiente de evaluación económica del programa de cribado

AME: atrofia muscular espinal; CC.AA.: Comunidades Autónomas; CMBD: conjunto mínimo básico de datos

*Los estudios localizados a fecha 08 de marzo de 2023, fecha de finalización de la búsqueda de literatura para esta revisión, muestran un seguimiento de 3 años

Situación en otros países

El cribado de AME ha sido pilotado y/o implementado en Taiwán, Australia, Alemania, Bélgica, Canadá, Japón y EE.UU.⁽⁶⁰⁾, donde en 2018, comenzó a implementarse en varios estados⁽²³⁾. En enero de 2023, prácticamente la totalidad de los estados realizaba el cribado universal⁽⁶⁰⁾ (Figura 3).

El estudio de Dangouloff *et al.*⁽⁶¹⁾ de 2021 identificó 9 países en los que se están desarrollando programas de cribado neonatal de AME (Tabla 9). Sin embargo, Taiwán fue el único en el que se cribó a la totalidad de la población de recién nacidos. En el resto de países se llevaron a cabo programas regionales. En total, la incidencia obtenida en los cribados fue de 1 caso de cada 12.757 recién nacidos, con escasos falsos negativos (un caso en el trabajo de Weng *et al.* de 2021⁽⁵³⁾). Los también escasos falsos positivos registrados parecieron estar, en parte, relacionados con el procedimiento metodológico empleado en la prueba de cribado. En Taiwán, de hecho, se solucionó con un cambio de cebadores o “*primers*”. Sin embargo, en el programa de EE.UU., los falsos positivos fueron debidos a un bajo recuento de glóbulos blancos. No obstante, la incidencia de estos casos fue muy baja comparada con la existente en otros cribados neonatales, como el realizado para la fibrosis quística, que presenta un 19% de falsos positivos.

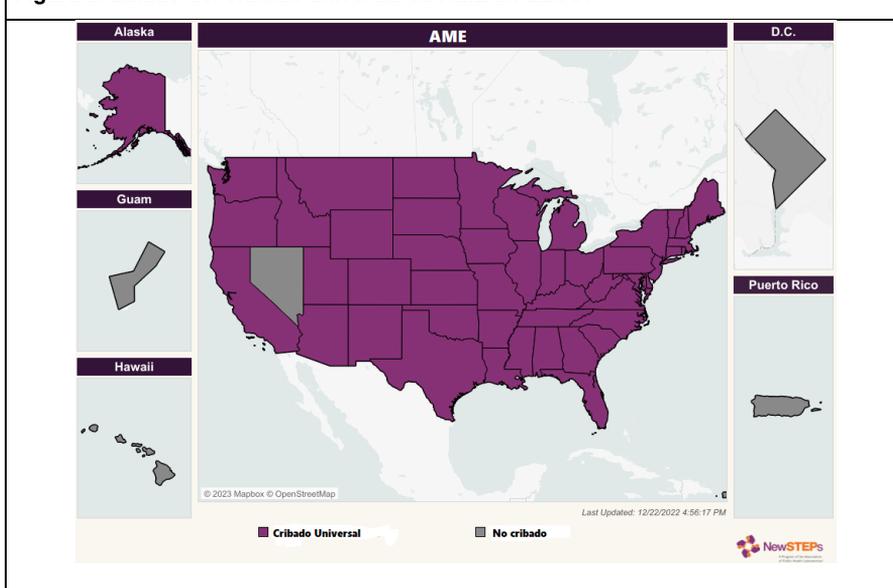
Otro de los aspectos positivos fue la alta aceptación del cribado neonatal, que presentó una tasa de aceptabilidad de 99% en los países en los que existía la posibilidad de retirada del consentimiento. En el estudio de Lee *et al.*⁽⁶²⁾, se les preguntó a un grupo de padres de la población general en Japón, es decir, no tenían experiencia previa con el cribado neonatal de AME, sobre la enfermedad y el cribado, así como sus preferencias si pudiera acceder al proceso. Más del 95% de los encuestados estaban a favor del cribado, y el 62,5% lo aprobarían independientemente del precio de la prueba. Este porcentaje fue superior al recogido en UK, donde el 84% estuvieron de acuerdo con el cribado⁽⁶³⁾. Sin embargo, en el estudio de Deng *et al.*⁽⁶⁴⁾, el 39% de los padres participantes describieron como positiva la inclusión en el cribado neonatal, mientras que el resto hubieran preferido que se ofertara en la etapa preconcepción (27,8%) o prenatal (33,3%). Las

razones argumentadas en favor del cribado neonatal fueron el tener un acceso rápido al tratamiento, diagnóstico realizado un periodo de tiempo corto^(62, 64), prueba no invasiva y disponibilidad para preparar los cuidados necesarios para un niño con discapacidad y para obtener información⁽⁶⁴⁾. Por otro lado, se encontró unanimidad en el apoyo a la inclusión del cribado neonatal de AME (94,4%) también por parte de los padres con hijos enfermos de AME.

Un argumento en contra del cribado neonatal de AME sería el “derecho a no saber”, basado en que conocer el diagnóstico al nacimiento podría ser la amenaza de una infancia medicalizada con una alteración en la relación entre los padres y el niño enfermo, así como no poder disfrutar del tiempo en el que el niño se encuentre asintomático. Sin embargo, algunos autores observaron que la participación en el cribado neonatal no había influido en aspectos como la unión hacia el recién nacido, el estrés personal, la relación con otros miembros de la familia o los planes familiares de los padres afectados⁽⁶⁴⁾. Además, durante este tiempo en el que los padres no son conscientes de la enfermedad, se produciría una pérdida irreversible de las motoneuronas que se podría haber evitado, o en todo caso, ralentizar su deterioro. Por ello, “no saber” no sería una opción éticamente aceptable en este caso en el que hay un tratamiento. Sólo se consideraría ético cuando los padres no opten por solicitar el tratamiento apropiado para su hijo, pero rechazar el tratamiento apropiado para esta enfermedad iría en contra del derecho del niño a una asistencia sanitaria óptima⁽⁶⁵⁾.

El principal obstáculo recogido estuvo relacionado con el coste-efectividad y la disponibilidad de datos a largo plazo. También se mencionó la incertidumbre sobre la actuación en pacientes con ≥ 4 copias de *SMN2*, la financiación del tratamiento y las pruebas para detección de portadores.

Figura 3. Estado del cribado universal de AME en EEUU.



Fuente: NewSTEPS, <https://www.newsteps.org/resources/newborn-screening-status-all-disorders>, acceso enero 2023

Tabla 9. Situación del cribado neonatal de AME en otros países

	% de RN cribados	N casos desde su implementación	Año de inicio del programa	Prueba cribado	Confirmación diagnóstica
Taiwán	81-90%	20	2018	qPCR	MLPA
EEUU	61-70%	180	2018	Varios	dPCR/qPCR
Alemania	11-20%	43	2018 (todavía piloto)	qPCR	MLPA
Bélgica	45%	9	2021 (todavía piloto)	qPCR	MLPA
Australia	21-40%	19	2018	qPCR	dPCR
Italia	11-20%	12	ND	qPCR	qPCR
Rusia	<10%	0	2018	qPCR	MLPA
Canadá	31-40%	5	2020	Mass	MLPA
Japón	<10%	0	2018	qPCR	MLPA

RN: recién nacido; dPCR: reacción en cadena de la polimerasa droplet; Mass: MassARRAY plataforma de detección, mediante espectrometría de masas MALDI-TOF, de fragmentos de ADN; MLPA: amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples; qPCR: reacción de cadena de la polimerasa cuantitativa

En Europa, los últimos países en aprobar la incorporación de un programa nacional fueron Noruega, en septiembre de 2021, Países Bajos, en junio de 2022, Dinamarca (aunque solo la región sur) en septiembre de 2022 y Polonia desde marzo de 2022⁽⁵⁾.

Aspectos éticos y sociales

Ante un programa de cribado poblacional en el que se va a desarrollar una medida de prevención secundaria, hay que sopesar los principios éticos de beneficencia, autonomía y justicia en la realización del cribado genético poblacional, importantes tanto para el paciente como para su familia⁽⁶⁶⁾. A este respecto, es importante abordar el impacto negativo que para la familia pueda tener el recibir un resultado positivo. La adopción de un método biopsicosocial en el desarrollo del programa de cribado sería crucial para minimizar la alteración del bienestar de la familia durante este periodo⁽⁵⁵⁾. Así mismo, es necesario tener previsto los contenidos más importantes del consentimiento informado, confidencialidad, protección de datos, privacidad, comunicación de la información y el asesoramiento genético pre-prueba y post-prueba⁽⁶⁶⁾. En este sentido, en el trabajo de Kariyawasam *et al.*⁽⁵⁵⁾, los padres resaltaron la necesidad de un modelo sólido para la transmisión de la información, con un enfoque individualizado que considere los diferentes ritmos y el uso de recursos multimedia para mejorar la comprensión a las familias.

Según algunos autores⁽²⁰⁾ existe un retraso diagnóstico de 3,6 meses en la AME tipo I, de 14,3 meses en el tipo II y de 43,6 meses en la tipo III. Además, este retraso resulta en una odisea debido a la consulta realizada a varios profesionales sanitarios, así como los periodos de espera para descartar otras patologías antes de realizar el análisis genético. Esto conduciría a un elevado estrés para los padres y una pérdida de tiempo que produciría un daño progresivo e irreversible de las motoneuronas. En España, el acceso a los recursos diagnósticos está garantizado en todos los pacientes con AME, aunque puede haber variaciones en diferentes aspectos como la rapidez del acceso a dichas pruebas. Esto va a depender del grado de sospecha del médico, de la agilidad en la derivación al especialista, de los recursos de las áreas de genética y de la determinación de factores

condicionantes de la presentación clínica, como el número de copias del gen *SMN2*. Por ello, se estima que la implantación del cribado neonatal universal podría contribuir a la reducción de estas diferencias en el acceso al diagnóstico *versus* los realizados a demanda, por lo que podría considerarse un medio para mejorar la igualdad en el acceso al sistema sanitario⁽⁶⁵⁾.

En cuanto al acceso al tratamiento, las diferencias serían más variables. Por un lado, las terapias para mejorar los síntomas podrían tener diferente aplicación según la disponibilidad de las familias para recursos privados como la fisioterapia y el acceso rápido a los especialistas. En cuanto a las nuevas terapias, tienen indicaciones que dependen fundamentalmente del grado de afectación o de la edad del paciente. Así, pacientes con mucha afectación clínica o con presentaciones tardías (AME tipo IV) no tendrían el mismo acceso a estas terapias que pacientes con otras formas de presentación. Esto podría conllevar desigualdades y conflictos éticos para los profesionales. No obstante, el manejo de los pacientes con ≥ 4 copias de *SMN2* es un tema a debate, ya que hay incertidumbre sobre si estos pacientes llegarán a desarrollar síntomas y cuándo, o si el tratamiento precoz podría tener consecuencias en una hipotética enfermedad de aparición tardía frente al riesgo de realizar un diagnóstico de forma tardía con la aparición de daño motor irreversible⁽⁵²⁾. Como consecuencia, el grupo de trabajo multidisciplinar sobre el cribado neonatal de AME, en 2020 modificó sus recomendaciones a favor del tratamiento en este grupo de pacientes, manteniendo una estrategia de espera vigilante para aquellos con 5 copias de *SMN2*, aunque existen diferentes opiniones entre los expertos. También cabe mencionar los posibles errores en la determinación del número de copias, fundamentalmente en pacientes con ≥ 4 copias de *SMN2*, que en algunas ocasiones puede alcanzar el 45% de los casos en los que se repite la prueba. Por ello habría que considerar realizar una confirmación del número de copias en otro laboratorio⁽⁶⁷⁾.

Por otro lado, en los programas de cribado desarrollados, en algún caso los padres rechazaban el tratamiento propuesto a sus hijos, haciendo prevalecer el principio de autonomía. En algunos países, la decisión del tratamiento la toma un equipo multidisciplinar en lugar de los padres. Esto podría ocasionar un debate sobre si el interés del menor debe ser prioritario

sobre los derechos de las madres y padres⁽⁵⁴⁾. Sin embargo, y dado que los tratamientos modificadores de la enfermedad no han demostrado curar la enfermedad, los pacientes van a tener limitación de la movilidad y mayor riesgo de infecciones respiratorias, desnutrición, deformidades esqueléticas, entre otras complicaciones. Por este motivo, el respeto a la opción de no iniciar este tratamiento podría ser igualmente aceptable^(68,69).

Hay que considerar qué impacto puede tener la disponibilidad y financiación de los nuevos tratamientos sobre el principio de justicia y la equidad en el acceso en el SNS⁽⁶⁶⁾. La baja prevalencia de la enfermedad dificulta el desarrollo de ensayos clínicos, y como consecuencia existe una elevada incertidumbre sobre su eficacia, además del gran impacto económico que conllevan. A pesar de que el número de pacientes a tratar sea pequeño, la progresiva autorización de medicamentos huérfanos, junto con el elevado coste de estos tratamientos, provoca un elevado impacto presupuestario. Esto hace que un gran número de medicamentos huérfanos se comercialicen bajo autorizaciones condicionales o bajo circunstancias excepcionales. No obstante, la introducción del cribado poblacional podría suponer una oportunidad para adquirir mayor conocimiento tanto de la efectividad de los nuevos fármacos como de la efectividad del cribado como intervención en salud, a través de la obtención de datos del mundo real (registros de paciente/poblacionales).

Aspectos organizacionales

Al poner en marcha un programa de cribado neonatal debe garantizarse un acceso equitativo y disponibilidad de recursos apropiados para el diagnóstico y tratamiento de los recién nacidos. Además, el programa debe incluir una evaluación de los recursos disponibles para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. La falta de recursos asistenciales puede limitar la utilidad del cribado⁽⁶⁵⁾. Si bien la inclusión del cribado en la estructura de los cribados neonatales no parece una barrera a su implementación, ya que podría incorporarse al actual sistema organizativo en los laboratorios ya existentes de cribado neonatal, el alto coste de los tratamientos supondría un alto impacto económico en el

Sistema Nacional de Salud, hecho que podría limitar su factibilidad como cribado poblacional⁽¹⁵⁾.

Con la aprobación de los nuevos tratamientos, la actitud ante un diagnóstico de AME se ha transformado en proactiva en vez de reactiva, considerándose esencial el seguimiento integral y multidisciplinar del paciente. Por ello es importante la planificación conjunta del circuito de atención⁽⁶⁶⁾. Hay que prever los recursos y actividades necesarias para la incorporación de esta actividad: necesidades de formación del personal, estimación del número de personas a las que se daría asesoramiento genético en un año, así como de la duración del seguimiento en personas con resultado positivo⁽⁶⁶⁾. Además, el tratamiento de los niños con AME no se limita exclusivamente a los nuevos fármacos modificadores de la enfermedad. El manejo terapéutico también incluye el tratamiento sintomático que ha de elegirse basándose en una evaluación integral de la situación clínica del niño y el contexto familiar. Por todo ello, y desde el punto de vista ético y aplicando este concepto, ningún niño debería quedarse sin tratamiento⁽⁶⁵⁾. En este sentido, se trataría de valorar la presencia o ausencia de síntomas iniciales en combinación con el número de copias de *SMN2* para orientar el mejor tratamiento para estos pacientes. En general, hay consenso en tratar a los niños con 2 y 3 copias de *SMN2*, excepto en caso de síntomas muy intensos e iniciales, situación en la que debería contemplarse el uso de cuidados paliativos. Ello también está en consonancia con los algoritmos de tratamiento publicados y adaptados por Glascock *et al.*⁽⁶⁷⁾ en 2020 en los Estados Unidos. En los niños con ≥ 4 copias de *SMN2*, la decisión de tratar con fármacos modificadores de la enfermedad debería ser tomada de forma individual basada en la evaluación médica, la intensidad de los síntomas y el contexto familiar⁽⁶⁵⁾.

Ante la complejidad de la enfermedad, sería recomendable el desarrollado de redes de profesionales implicados en el cuidado de estos pacientes con el objetivo de mejorar la formación y la atención multidisciplinar de las personas afectadas.

Aspectos económicos

El coste de la búsqueda de casos mediante el cribado neonatal de AME debe ser considerado económicamente equilibrado en relación con el posible gasto en asistencia sanitaria en su conjunto⁽⁶⁵⁾. Por un lado, los fármacos modificadores de la enfermedad son medicamentos de alto impacto económico. La CIPM ha acordado el precio de Spinraza® (nusinersén) en 70.000€ por dosis⁽⁵⁷⁾, lo que supondría un coste para AME tipo I estimado en un rango de 516.896\$ a 907.665\$ en el primer año, mientras que en el segundo año presentaban cifras entre 258.448\$ y 457.899\$⁽⁶¹⁾. Según los estudios consultados, la ratio coste-efectividad incremental por AVAC ganado para pacientes AME tipo I tratados antes de las 12 semanas o pre-sintomáticos con nusinersén frente a cuidado habitual estuvo entre 206.409\$ y 710.758\$. Sin embargo, para AME tipo II, III y IV el rango estaría entre 275.943\$ y 8.438.049\$⁽⁶¹⁾. Para Zolgensma®, el importe acordado del tratamiento (una dosis) alcanzaría 1.945.000€⁽⁵⁸⁾, con un rango de la ratio para pacientes sintomáticos que estuvo entre 32.464\$ y 251.403\$ por AVAC ganado. Una evaluación económica localizada indicó que este tratamiento en un horizonte a largo plazo (60 años) puede suponer una alternativa dominante (menos coste y mejor resultado en salud) a la opción de no cribar y tratar a los pacientes con nusinersén⁽⁷⁰⁾. Los autores recogieron que, a pesar de los altos costes de tratamiento y las ratios coste-efectividad incrementales tan altas (muy por encima de los umbrales habituales de aceptación), para AME tipo II y AME tipo III son comparables a otros tratamientos de enfermedades raras como la distrofia muscular de Duchenne, la enfermedad de Fabry, de Gaucher o Pompe, por lo que debería considerarse el posible impacto presupuestario en el sistema sanitario más que los valores de la ratio coste-efectividad incremental⁽⁶¹⁾.

Desafíos

El impacto en la salud que suponen las nuevas opciones terapéuticas y su repercusión en la equidad para pacientes y familias, hace que el abordaje de esta patología implique a dimensiones científicas, sociales y económicas, planteando nuevos retos y aspectos a mejorar como la comunicación del diagnóstico al paciente y su familia, la equidad y la cohesión en el

diagnóstico precoz, el acceso y la continuidad de los tratamientos disponibles, el desarrollo de protocolos de tratamiento y cuidados, el desarrollo de registros nacionales e internacionales de evolución de los pacientes, la identificación de biomarcadores pronósticos de la enfermedad⁽⁷¹⁾, la toma de decisiones consensuadas sobre todos los aspectos del tratamiento y los cuidados con un abordaje biopsicosocial del paciente y su familia en el que se trabaje sobre el manejo de las expectativas invasivas⁽⁶⁾.

A pesar de la esperanza que los nuevos tratamientos han supuesto para los pacientes de AME, su efectividad presenta, hoy en día, lagunas de conocimiento que dificultan la interpretación de los resultados obtenidos en los estudios clínicos. Actualmente hay estudios en curso con pacientes presintomáticos que tratan de resolver la incertidumbre sobre la eficacia y seguridad de los distintos fármacos autorizados para la AME en esta población. Estos trabajos son, el estudio NURTURE sobre el nusinersén, el estudio fase III **SPR1N**^c que evalúa la eficacia y seguridad de onasemnogene abeparvovec en 30 pacientes pre-sintomáticos con 2-3 copias de *SMN2* y el **estudio RAINBOWFISH**^d, fase II, cuyos objetivos son estudiar la eficacia, seguridad, farmacocinética y farmacodinamia de risdiplam en 25 niños presintomáticos. Sin embargo, sus variables a estudio se centran en valorar la capacidad de sentarse sin apoyo durante 5-30 segundos a los 12-18 meses de tratamiento o de permanecer de pie durante 3 segundos a los 2 años de edad.

^c Pre-symptomatic study of intravenous onasemnogene abeparvovec-xioi in spinal muscular atrophy (SMA) for patients with multiple copies of *SMN2* (SPR1NT). URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03505099>.

^d A study of risdiplam in infants with genetically diagnosed and presymptomatic spinal muscular atrophy (Rainbowfish) URL <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03779334>.

Conclusiones

- No se localizaron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad del cribado neonatal de la AME comparado con no cribar. Los únicos trabajos recuperados mostraron la experiencia de programas territoriales o pilotos en diferentes localizaciones, con un número reducido de pacientes seguidos y con escaso tiempo de seguimiento.
- Los datos sugieren disminución de la mortalidad entre los niños con 2 copias *SMN2* cribados y tratados con fármacos modificadores de la enfermedad (nivel de evidencia bajo).
- Los datos sugieren que los niños con 2-3 copias de *SMN2* tratados antes del inicio de los síntomas continuaron asintomáticos durante el seguimiento (nivel de evidencia bajo).
- Los resultados sobre calidad de vida mostraron, en un caso mejoría significativa a los 6 meses en la calidad de vida de los padres de los niños con cribado positivo, mientras que en otro estudio la puntuación en el grupo de pacientes asintomáticos cribados fue mayor que en el de pacientes con síntomas, tanto tratados como no tratados.

Referencias

1. Cerdá T, Ascunce N, García A. Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado [Internet]. Barcelona: Sociedad Española de Epidemiología (SEE); 2006 [Consultado 28/10/2022]. URL: https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia3_cribado.pdf
2. Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento marco sobre cribado poblacional [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2010 [Consultado 23/01/2023]. URL: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/docs/Cribado_poblacional.pdf
3. Ruf M, Morgan O, Mackenzie K. Public Health Textbook [Internet]. Gerrards Cross: Public Health Action Support Team (PHAST); 2017 [última revisión]. Capítulo 2c - Diagnosis and Screening. [Consultado 27/10/2022]. URL <https://www.healthknowledge.org.uk/public-health-textbook/disease-causation-diagnostic/2c-diagnosis-screening>
4. Grupo de trabajo del Sistema de Información del Programa de Cribado Neonatal del SNS. Programa de Cribado Neonatal del Sistema Nacional de Salud. Informe de Evaluación. Año 2019 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021 [Consultado 22/05/2023]. URL: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/docs/InformeDeEvaluacionSICN_2019.pdf
5. Alianza Europea para el Cribado Neonatal de la AME (SMA NBS Alliance) [sede web]. Mapa del cribado neonatal de AME en Europa. Freiburg: SMA NBS Alliance; 2022 [Consultado 23/10/2022]. URL:<https://www.sma-screening-alliance.org/map/?location=pl>
6. Tizzano EF. La atrofia muscular espinal en el nuevo escenario terapéutico. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018;29(5):512-20. <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2018.08.001>

7. Tizzano E. Atrofia muscular espinal infantil. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2010;1:125-30.
8. Madrid A, Martínez PL, Ramos JM, Urda A, Martínez J. Atrofia muscular espinal: revisión de nuestra casuística en los últimos 25 años. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:159-65. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.06.021>
9. Dubowitz V. Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(2):49-51. <https://doi.org/10.1053/ejpn.1999.0181>
10. Verhaart IEC, Robertson A, Leary R, McMacken G, König K, Kirschner J, et al. A multi-source approach to determine SMA incidence and research ready population. *J Neurol*. 2017;264(7):1465-73. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8549-1>
11. Instituto Nacional de Estadística (INE). Movimiento natural de la población [Internet]. Madrid: INE; 2022 [Consultado 23/03/2023]. URL: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177007&menu=ultiDatos&idp=1254735573002
12. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Newborn screening for 5q-linked spinal muscular atrophy [Internet]. Colonia: IQWiG, 2020 [Consultado 20/09/2022]. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556534/pdf/Bookshelf_NBK556534.pdf
13. Fundación Atrofia Muscular Espinal. Qué es la AME [Internet]. Madrid: Fundación Atrofia Muscular Espinal [Consultado 20/09/2022]. URL: <https://www.fundame.net/sobre-ame/que-es-la-ame.html>
14. Bladen CL, Thompson R, Jackson JM, Garland C, Wegel C, Ambrosini A, et al. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe. *J Neurol*. 2014;261(1):152-63. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7154-1>

15. Blanco L EM, Pons JMV. Cribado de la atrofia muscular medular. Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña. Barcelona: Departamento de Salud. Generalidad de Cataluña; 2020.
16. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de nusinersén (Spinraza®) en atrofia muscular espinal. IPT, 5/2018. V1 [Internet]. Madrid: AEMPS, 2018 [Consultado 27/09/2022]. URL: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-nusinersén-Spinraza-atrofia-muscular-espinal.pdf>
17. Kay DM, Stevens CF, Parker A, Saavedra-Matiz CA, Sack V, et al. Implementation of population-based newborn screening reveals low incidence of spinal muscular atrophy. *Genet Med.* 2020;22:1296-302. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0824-3>
18. Swoboda KJ, Prior TW, Scott CB, McNaught TP, Wride MC, Reyna SP, et al. Natural history of denervation in SMA: relation to age, SMN2 copy number, and function. *Ann Neurol.* 2005;57:704-12. <https://doi.org/10.1002/ana.20473>
19. Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, et al. Presymptomatic diagnosis of spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Pediatr.* 2017;190:124-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.06.042>
20. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review. *Pediatr Neurol.* 2015;53(4):293-300. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002>
21. Battista V. Guía general de la atrofia muscular espinal (AME). Una guía para padres y profesionales. Elk Grove Village: Familias of Spinal Muscular Atrophy; 2012.
22. Little SE, Janakiraman V, Kaimal A, Musci T, Ecker J, Caughey AB. The cost-effectiveness of prenatal screening for spinal muscular atrophy. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):253.e1-e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.01.032>

23. Kemper AR, Ream MA, Lam KK. The Health Resources and Services Administration (HRSA). Review of newborn screening implementation for spinal muscular atrophy. Final Report [internet]. Rockville (EE.UU): HRSA; 2020 [Consultado 27/09/2022]. URL: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/sma-nbs-implementation-report.pdf>
24. Velikanova R, van der Schans S, Bischof M, van Olden RW, Postma M, Boersma C. Cost-Effectiveness of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in The Netherlands. *Value Health*. 2022;25(10):1696-704. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.06.010>
25. Boardman FK, Sadler C, Young PJ. Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6:99-108. <https://doi.org/10.1002/mgg3.353>
26. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F, Wirth B, Montes J, Main M, SMA Care Group. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:103-15. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.11.005>
27. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type I [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2019 [Consultado 14/09/2022]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006281.pub5>.
28. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012;11:443-52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70061-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70061-3)
29. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, Schroth M, Simonds A, Wong B, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22:1027-49. <https://doi.org/10.1177/0883073807305788>

30. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Protocolo farmacoclínico de tratamiento pacientes con atrofia muscular espinal 5q con el medicamento Spinraza®. [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 17/04/2018 [Consultado 21/09/2022]. Nusinersén/CPF/17/04/2018. URL: http://genm.sen.es/attachments/article/164/protocolo_tratamiento_nusinersén_ame.pdf
31. Rouault F, Christie-Brown V, Broekgaarden R, Gusset N, Henderson D, Marczuk P, et al. Disease impact on general well-being and therapeutic expectations of European Type II and Type III spinal muscular atrophy patients. *Neuromuscul Disord.* 2017;27:428-38. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2017.01.018>
32. Wadman RI, van der Pol WL, Bosboom WMJ, Asselman FL, van den Berg LH, Iannaccone ST, et al. Drug treatment for spinal muscular atrophy type II and III. [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2020 [Consultado 17/09/2021]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006282.pub5>
33. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersén versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2017;377:1723-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702752>
34. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, et al. Nusinersén versus sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med.* 2018;378:625-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710504>
35. Swoboda KJ, Scott CB, Crawford TO, Simard LR, Reyna SP, Krosschell KJ, et al. SMA CARNI-VAL trial part I: double-blind, randomized, placebo-controlled trial of L-carnitine and valproic acid in spinal muscular atrophy. *PLoS One.* 2010;5:e12140. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012140>
36. Acsadi G, Crawford TO, Müller-Felber W, Shieh PB, Richardson R, Natarajan N, et al. Safety and efficacy of nusinersén in spinal muscular

- atrophy: The EMBRACE study. *Muscle Nerve*. 2021;63:668-77. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012140>
37. De Vivo DC, Bertini E, Swodoba KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, et al. Nusinersén initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord*. 2019;29:842-56. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.09.007>
38. Scheijmans FEV, Zomers ML, Fadaei S, Onrust MR, van der Graaf R, Delden JJMv, et al. The reimbursement for expensive medicines: stakeholder perspectives on the SMA medicine nusinersen and the Dutch Coverage Lock policy. *BMC health services research*. 2022;22(1):1320. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08690-z>
39. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Zolgensma® (Onasemnogene abeparvovec) [Internet]. Amsterdam: EMA; 2020. Procedure number: EMA/200482/2020. [Consultado 22/09/2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zolgensma-epar-public-assessment-report_en.pdf
40. Yang D, Ruan Y, Chen Y. Safety and efficacy of gene therapy with onasemnogene abeparvovec in the treatment of spinal muscular atrophy: A systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health*. 2023. <https://doi.org/10.1111/jpc.16340>
41. Pascual-Morena C, Cavero-Redondo I, Luceron-Lucas-Torres M, Martinez-Garcia I, Rodriguez-Gutierrez E, Martinez-Vizcaino V. Onasemnogene abeparvovec in type 1 spinal muscular atrophy: a systematic review and meta-analysis. *Hum Gene Ther*. 2023;34(3-4):129-38. <https://doi.org/10.1089/hum.2022.161>
42. Lowes LP, Alfano LN, Arnold WD, Shell R, Prior TW, McColly M, et al. Impact of age and motor function in a phase 1/2A study of infants with SMA type 1 receiving single-dose gene replacement therapy. *Pediatr Neurol*. 2019;98:39-45. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.05.005>

43. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Evrysdi® (Risdiplam) [Internet]. Amsterdam: EMA; 2021. Procedure number: EMA/216061/2021. [Consultado 23/09/2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evrysdi-epar-public-assessment-report_en.pdf
44. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de posicionamiento terapéutico de risdiplam (Evrysdi®) en atrofia muscular espinal [Internet]. Madrid: AEMPS, 2022 [Consultado 14/03/2023]. URL: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_21-2022-Evrysdi.pdf.
45. Mercuri E, Deconinck N, Mazzone ES, Nascimento A, Oskoui M, Saito K, et al. Safety and efficacy of once-daily risdiplam in type 2 and non-ambulant type 3 spinal muscular atrophy (SUNFISH part 2): a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurol.* 2022;21(1):42-52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00367-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00367-7)
46. Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, et al. Risdiplam-treated infants with type 1 spinal muscular atrophy versus historical controls. *N Engl J Med.* 2021;385:427-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102047>
47. Urrutia G BX. PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135:507-11. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
48. Higgins JPT, Green S (editors). Assessing risk of bias in included studies. En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0* [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [Consultado 10/02/2022]. URL: www.cochrane-handbook.org.
49. Shea BJ, Reeves B, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

50. Hale JE, Darras BT, Swoboda KJ, Estrella E, Chen JYH, Abbott MA, et al. Massachusetts' findings from statewide newborn screening for spinal muscular atrophy. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(2). <https://doi.org/10.3390/ijns7020026>
51. Kariyawasam DST, Russell J, Wiley V, Alexander IE, Farrar MA. The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. *Genet Med.* 2020;22:557-65. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0673-0>
52. Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after 2 years. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16:153. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01783-8>
53. Weng WC, Hsu YK, Chang FM, Lin CY, Hwu WL, Lee WT, et al. CMAP changes upon symptom onset and during treatment in spinal muscular atrophy patients: lessons learned from newborn screening. *Genet Med.* 2021;23:415-20. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00987-w>
54. Boemer F, Caberg J-H, Beckers P, Dideberg V, di Fiore S, Bours V, et al. Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium. *Scientific reports.* 2021;11(1):19922. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99496-2>
55. Kariyawasam DST, D'Silva AM, Vetsch J, Wakefield CE, Wiley V, Farrar MA. "We needed this": perspectives of parents and healthcare professionals involved in a pilot newborn screening program for spinal muscular atrophy. *EClinicalMedicine.* 2021;33. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100742>
56. Dangouloff T, Hiligsmann M, Deconinck N, D'Amico A, Seferian AM, Boemer F, et al. Financial cost and quality of life of patients with spinal muscular atrophy identified by symptoms or newborn screening: *Dev Med Child Neurol.* 2023;63(1):67-7. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.15286>
57. Ministerio de Sanidad. Acuerdos de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 209 de 3 de

- febrero de 2021 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021. [Consultado 18/10/2022]. URL: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/Acuerdos_CIPM_209_3_febrero_2021_web.pdf
58. Ministerio de Sanidad. Acuerdos de la reunion de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 211 de 7 de abril de 2021 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021. [Consultado 18/10/2022]. URL: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_2112_web.pdf
59. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Nota informativa de la reunión de la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos. Sesión 178 de 13 de diciembre de 2017 [Internet]. Madrid: MSSSI; 2017. [Consultado 18/10/2022]. URL: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM_178_web.pdf
60. Kucera KS, Taylor JL, Robles VR, Clinard K, Migliore B, Boyea BL, et al. A voluntary statewide newborn screening pilot for spinal muscular atrophy: results from early check. *Int J Neonatal Screen*. 2021;7:20. <https://doi.org/10.3390/ijns7010020>
61. Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D; SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. *Neuromuscul Disord*. 2021;31:574-82. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2021.03.007>
62. Lee T, Tokunaga S, Taniguchi N, Fujino T, Saito M, Shimomura H, et al. Views of the general population on newborn screening for spinal muscular atrophy in Japan. *Children (Basel, Switzerland)*. 2021;8(8). <https://doi.org/10.3390/children8080694>
63. Boardman FK, Sadler C, Young PJ. Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population. *Mol Genet Genomic Med*. 2018;6(1):99-108. <https://doi.org/10.1002/mgg3.353>
64. Deng S, Lee BH, Cialfoni E. Parent perceptions in choosing treatment for infants with spinal muscular atrophy diagnosed through newborn

screening. *J Child Neurol.* 2022;37(1):43-9.
<https://doi.org/10.1177/08830738211040292>

65. Alianza Europea para el Cribado Neonatal de la AME. Atrofia muscular espinal: el cribado al nacer salva vidas [Internet]. 2021. [Consultado 23/03/2023] URL:https://www.sma-screening-alliance.org/wp-content/uploads/2022/11/Spinal_muscular_atrophy_Screen_at_birth_save_lives_Whitepaper_ES.pdf
66. Márquez S, Castilla JA, Briones E, Carriazo A. Guía para la toma de decisiones sobre incorporación de nuevas pruebas genéticas en el Sistema Nacional de Salud (Guía Gen). Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2007.
67. Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised recommendations for the treatment of infants diagnosed with spinal muscular atrophy via newborn screening who have 4 copies of SMN2. *J Neuromuscul Dis.* 2020;7(2):97-100. <https://doi.org/0.3233/JND-190468>
68. Burgart AM, Magnus D, Tabor HK, Paquette ED, Frader J, Glover JJ, et al. Ethical challenges confronted when providing nusinersen treatment for spinal muscular atrophy. *JAMA Pediatr.* 2018;172(2):188-92. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4409>
69. Vukovic S, McAdam L, Zlotnik-Shaul R, Amin R. Putting our best foot forward: Clinical, treatment-based and ethical considerations of nusinersen therapy in Canada for spinal muscular atrophy. *J Paediatr Child Health.* 2019;55(1):18-24. <https://doi.org/10.1111/jpc.14226>
70. Shih S FM, Wiley V, Chambers G. Newborn screening for spinal muscular atrophy with disease-modifying therapies: a cost-effectiveness analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92:1296-304. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-326344>
71. D'Silva AM, Kariyawasam DST, Best S, Wiley V, Farrar MA, Group NSNS. Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. *Dev Med Child Neurol.* 2022;64(5):625-32. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15117>

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to June 21, 2022>

Fecha de búsqueda: 22 de junio de 2022

Search Strategy:

1. spinal muscular atrophy.m_titl.
2. exp *Muscular Atrophy, Spinal/di, ep, pc [Diagnosis, Epidemiology, Prevention & Control]
3. screening.m_titl.
4. mass screening/ or neonatal screening/
5. 1 or 2
6. 3 or 4
7. 5 and 6

EMBASE

Fecha de búsqueda: 22 de junio de 2022

- #1. 'spinal muscular atrophy':ti
- #2. 'spinal muscular atrophy'/exp/mj/dm_di,dm_ep,dm_pc
- #3. 'mass screening'/de OR 'newborn screening'/de
- #4. screening:ti
- #5. #1 OR #2
- #6. #3 OR #4
- #7. #5 AND #6
- #8. #7 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py)
- #9. #7 AND (2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py) AND [embase]/lim AND ('Article'/it OR 'Article in Press'/it OR 'Review'/it)

Web of Science

Fecha de búsqueda: 22 de junio 2022

- #1. TS=("spinal muscular atrophy") Índices=SCI-EXPANDED Periodo de tiempo=2017-2022
- #2. TS="mass screening" OR "newborn screening" Índices=SCI-EXPANDED Periodo de tiempo=2017-2022
- #3. #1 AND #2

Cochrane library

Fecha de búsqueda: 2017- 22 de junio 2022

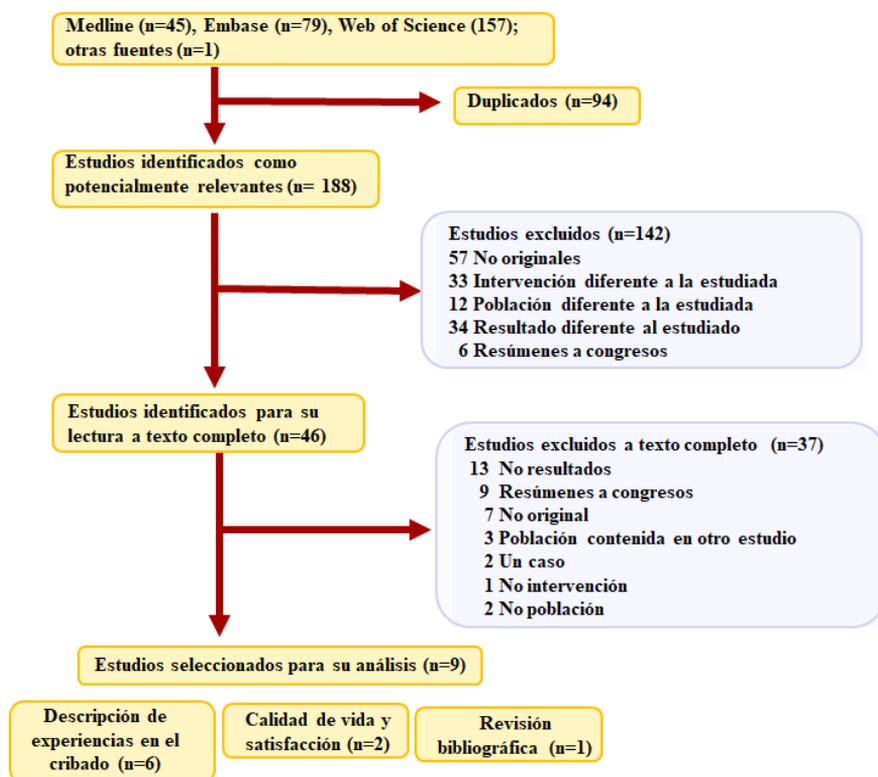
- #1. [mh "spinal muscular atrophy "]
- #2. [mh "spinal muscular atrophy "]:ti,ab,kw
- #3. [mh "mass screening" or "neonatal screening"]:ti,ab,kw
- #4. #1 OR #2
- #5. #4 AND #3

Center for Reviews and Dissemination

Fecha de búsqueda: 24 de junio 2022

1. (MeSH DESCRIPTOR spinal muscular atrophy EXPLODE ALL TREES) 3

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo

Motivo de exclusión	Referencia
Población contenida en otro estudio	<p>Müller-Felber W, Vill K, Schwartz O, Gläser D, Nennstiel U, Wirth B, et al. Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy and 4 SMN2 Copies through Newborn Screening - Opportunity or Burden? <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2020;7:109-117. doi: 10.3233/JND-200475</p> <p>Vill K, Kölbl H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemöller B, Harms E, et al. One Year of Newborn Screening for SMA - Results of a German Pilot Project. <i>J Neuromuscul Dis.</i> 2019;6(4):503-515. doi: 10.3233/JND-190428.</p> <p>Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, et al. Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening. <i>J Pediatr.</i> 2017;190:124-129.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.06.042.</p>
Población diferentes a la de interés	<p>Ito M, Yamauchi A, Urano M, Kato T, Matsuo M, Nakashima K, et al. Epidemiological investigation of spinal muscular atrophy in Japan. <i>Brain and Development.</i> 2022;44(1):2-16.</p> <p>Hopkins MK, Dugoff L, Kuller JA. Spinal Muscular Atrophy: Inheritance, Screening, and Counseling for the Obstetric Provider. <i>Obstetrical & gynecological survey.</i> 2021;76(3):166-9.</p>
Intervención diferente a la de interés	<p>Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, et al. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. <i>Int J Neonatal Screen.</i> 2021;7(3):45. doi: 10.3390/ijns7030045.</p>
Resultados diferentes a los de interés	<p>Baker MW, Mochal ST, Dawe SJ, Wiberley-Bradford AE, Cogley MF, Zeitler BR, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy: The Wisconsin first year experience. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2022;32(2):135-141. doi: 10.1016/j.nmd.2021.07.398.</p> <p>Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M, et al. Newborn screening for SMA in Southern Belgium. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2019;29:343-349. doi: 10.1016/j.nmd.2019.02.003.</p> <p>Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, Beckers P, Marie S, Marcelis L, et al. (S)un (M)ay (A)rise on SMA : l'espoir d'une région sans amyotrophie spinale. <i>Rev Med Liege.</i> 2019;74:461-464.</p> <p>Deng S, Lee BH, Ciafaloni E. Parent Perceptions in Choosing Treatment for Infants With Spinal Muscular Atrophy Diagnosed Through Newborn Screening. <i>Journal of Child Neurology.</i> 2022;37(1):43-9.</p> <p>Cavdarli B, Ozturk FN, Guntekin Ergun S, Ergun MA, Dogan O, Percin EF. Intelligent Ratio: A New Method for Carrier and Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy. <i>Genet Test Mol Biomarkers.</i> 2020;24(9):569-577. doi: 10.1089/gtmb.2020.0085</p> <p>Dangouloff T, Boemer F, Servais L. Newborn screening of neuromuscular diseases. <i>Neuromuscul Disord.</i> 2021;31(10):1070-1080. doi: 10.1016/j.nmd.2021.07.008.</p> <p>Dangouloff T, Botty C, Beaudart C, Servais L, Hiligsmann M. Systematic literature review of the economic burden of spinal muscular atrophy and economic evaluations of treatments. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2021;16(1):47. doi: 10.1186/s13023-021-01695-7.</p>

Motivo de exclusión	Referencia
	<p>D'Silva AM, Kariyawasam DST, Best S, Wiley V, Farrar MA; NSW SMA NBS Study Group. Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme. <i>Dev Med Child Neurol.</i> 2022;64(5):625-632. doi: 10.1111/dmcn.15117</p> <p>Gállite L, Sterna O, Konika M, Isakovs A, Isakova J, Micule I, Settler S, Diriks M, Auzenbaha M. New-Born Screening for Spinal Muscular Atrophy: Results of a Latvian Pilot Study. <i>Int J Neonatal Screen.</i> 2022;8(1):15. doi: 10.3390/ijns8010015.</p> <p>Hohenfellner K, Bergmann C, Fleige T, Janzen N, Burggraf S, Olgemöller B, et al. Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis. <i>Mol Genet Metab Rep.</i> 2019;21:100514. doi: 10.1016/j.ymgmr.2019.100514.</p> <p>Kölbel H, Vill K, Schwartz O, Blaschek A, Nennstiel U, Schara-Schmidt U, et al. Newborn screening program for spinal muscular atrophy. <i>Nervenarzt.</i> 2022;93(2):135-41.</p> <p>Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. <i>Int J Neonatal Screen.</i> 2021;7(1):15. doi: 10.3390/ijns7010015.</p> <p>Lee BH, Waldrop MA, Connolly AM, Cifaloni E. Time is muscle: A recommendation for early treatment for preterm infants with spinal muscular atrophy. <i>Muscle and Nerve.</i> 2021;64(2):153-5.</p>
No original	<p>Alghamdi SA. Spinal Muscular Atrophy: A Time for Screening in Saudi Arabia. <i>Bioscience Research.</i> 2021;18(2):1155-9.</p> <p>Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D, Adoukonou T, Aryani O, et al. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go. <i>Neuromuscular Disorders.</i> 2021;31(6):574-82.</p> <p>Gillingwater TH, McWilliam C, Horrocks I, McWilliam K, Hamilton M, Fletcher E, et al. A call to introduce newborn screening for spinal muscular atrophy (SMA) in Scotland. <i>Scottish Medical Journal.</i> 2022;67(1):46-7</p> <p>Glascock J, Sampson J, Connolly AM, Darras BT, Day JW, Finkel R, et al. Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of SMN2. <i>Journal Of Neuromuscular Diseases.</i> 2020;7(2):97-100.</p> <p>Hale K, Ojodu J, Singh S. Landscape of Spinal Muscular Atrophy Newborn Screening in the United States: 2018-2021. <i>International journal of neonatal screening.</i> 2021;7(3).</p> <p>McMillan HJ, Kernohan KD, Yeh E, Amburgey K, Boyd J, Campbell C, et al. Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: Ontario Testing and Follow-up Recommendations. <i>The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques.</i> 2021;48(4):504-11.</p> <p>Kernohan KD, McMillan HJ, Yeh E, Lacaria M, Kowalski M, Campbell C, et al. Ontario Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy: The First Year. <i>Canadian Journal of Neurological Sciences.</i> 2021.</p>

Motivo de exclusión	Referencia
Descripción de un caso	<p>Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, et al. Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state. <i>Genet Med.</i> 2018;20:608-613. doi: 10.1038/gim.2017.152.</p> <p>Kucera KS, Taylor JL, Robles VR, Clinard K, Migliore B, Boyea BL, et al. A Voluntary Statewide Newborn Screening Pilot for Spinal Muscular Atrophy: Results from Early Check. <i>Int J Neonatal Screen.</i> 2021;7:20. doi: 10.3390/ijns7010020.</p>
Comunicación a congreso	<p>Arjunji R, Zhou J, Patel A, Edwards ML, Harvey M, Soverino M, et al. Cost-effectiveness analysis of newborn screening for spinal muscular atrophy (SMA) in the United States. <i>Value in health.</i> 2020; 23:S238-S238</p> <p>Chen HF, Hutton DW, Lavieri MS, Prosser LA. The costs and health outcomes of newborn screening and treatment of spinal muscular atrophy. <i>Medical Decision Making.</i> 2021;41(4):E40-E41</p> <p>Chen HF, Hutton DW, Lavieri MS, Prosser LA. Cost-effectiveness analysis of newborn screening and treatment for spinal muscular atrophy. <i>Value in health.</i> 2020; 23:S2-S2</p> <p>Dangouloff T, Hiligsmann M, Caberg J, Boemer F, Servais L. Development of a decision-analytic model for the economic evaluation of newborn screening for spinal muscular atrophy. <i>Neuromuscular Disorders.</i> 2018;28:S59-S59. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.06.125</p> <p>Dangouloff T, Vrscaj E, Servais L, Osredkar D. SMA CLINICAL DATA: EP.254 Newborn screening for spinal muscular atrophy in the world today. <i>Neuromuscular Disorders.</i> 2021;31:S126-S127. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.07.279</p> <p>Elkins K, Xiang Y, Wittenauer A, Sekul E, Verma S. Georgia State SMA Newborn Screening (NBS) Program: A Two Year Follow-up Study. <i>Annals Of Neurology.</i> 2021;90:S89-S90.</p> <p>Mueller-Felber W, Koelbe H, Schwartz O, Blaschek A, Olgemuller B, Harms E, et al. Pilot study of genetic newborn screening for spinal muscular atrophy in Germany: clinical results after more than a year. <i>Neuromuscular Disorders.</i> 2019;29(24th International Annual Congress of the World-Muscle-Society (WMS)):S128-S.</p> <p>Servais L, De VD, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, Tizzano E, et al. Newborn Screening (NBS) for Spinal Muscular Atrophy (SMA) in the United States (US): Early Findings from the RESTORE Registry. <i>Annals Of Neurology.</i> 2021;90:S152-S3.</p> <p>Servais L, De Vivo DC, Kirschner J, Mercuri E, Muntoni F, Tizzano EF, et al. The RESTORE Registry: Comparative outcomes in patients with spinal muscular atrophy (SMA) in the United States identified by newborn screening (NBS) or clinical diagnosis. <i>Developmental Medicine and Child Neurology.</i> 2022;64(SUPPL 1):68.</p>

Anexo 4. Evaluación de la calidad

Herramienta AMSTAR-2		
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?		
Si		Opcional
<input checked="" type="checkbox"/> Población	<input type="checkbox"/> Ventana temporal de seguimiento	<input checked="" type="checkbox"/> Si
<input checked="" type="checkbox"/> Intervención		
<input checked="" type="checkbox"/> Comparación		
<input checked="" type="checkbox"/> Resultados		
2. ¿La revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?		
Sí Parcial		Si
Los autores afirman que tuvieron un protocolo o guía escrita que incluía TODO lo siguiente:	Además de lo anterior, el protocolo debe estar registrado y también debería haber especificado:	<input checked="" type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Pregunta (s) de la revisión	<input type="checkbox"/> Un meta-análisis/plan de síntesis, si aplicara, y	
<input type="checkbox"/> Una estrategia de búsqueda	<input type="checkbox"/> Un plan para investigar causas de heterogeneidad	
<input type="checkbox"/> Criterios de inclusión/exclusión	<input type="checkbox"/> Justificación para cualquier desviación del protocolo	
<input type="checkbox"/> Evaluación del riesgo de sesgo		
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?		
Para sí, la revisión debe satisfacer UNA de las siguientes opciones:		
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo ECA, o		<input checked="" type="checkbox"/> Si
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir sólo estudios no aleatorizados de intervención, o		

Herramienta AMSTAR-2		
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?		
Si	Opcional	
<input type="checkbox"/> Explicación para incluir ambos		
Herramienta AMSTAR-2 (cont.)		
4. ¿los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?		
Para sí parcial (TODO lo siguiente):		Para sí, también debería tener (TODO lo siguiente):
<input checked="" type="checkbox"/> Buscaron por lo menos en 2 bases de datos (relevantes a la pregunta de investigación)	<input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en listas de referencias / bibliografía de los estudios incluidos	<input checked="" type="checkbox"/> Si
<input checked="" type="checkbox"/> Proporcionaron palabras clave y/o estrategia de búsqueda	<input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado en registros de ensayos/estudios	
<input checked="" type="checkbox"/> Explicitan si hubo restricciones de publicación y está justificada (por ejemplo, idioma)	<input checked="" type="checkbox"/> Haber incluido o consultado expertos en el campo de estudio	
	<input checked="" type="checkbox"/> Haber buscado literatura gris, si correspondiese	
	<input checked="" type="checkbox"/> Haber realizado la búsqueda dentro de los 24 meses de finalizada la revisión protocolo	
5. ¿los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		
<input checked="" type="checkbox"/> Al menos dos revisores estuvieron de acuerdo de forma independiente en la selección de los estudios elegibles y consensuaron qué estudios incluir, o	<input checked="" type="checkbox"/> Si	
<input type="checkbox"/> Dos revisores seleccionaron una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto seleccionado por un solo revisor		
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		
Para sí, UNA de las siguientes:		
<input type="checkbox"/> Al menos dos revisores alcanzaron consenso sobre los datos a extraer, o	<input checked="" type="checkbox"/> No	
<input type="checkbox"/> dos revisores extrajeron los datos de una muestra de los estudios elegibles y lograron un buen acuerdo (al menos 80%), siendo el resto extraído por un solo revisor		
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?		
Para sí, (TODO lo siguiente):		Para sí, también describe (TODO lo siguiente):

Herramienta AMSTAR-2 (cont.)		
<input type="checkbox"/> Se proporciona una lista de todos los estudios potencialmente relevantes, evaluados por texto completo, pero excluidos de la revisión	<input type="checkbox"/> Fue justificada la exclusión de la revisión de cada estudio potencialmente relevante	<input checked="" type="checkbox"/> No
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?		
Para sí, (TODO lo siguiente):		Para sí, también describe (TODO lo siguiente):
<input checked="" type="checkbox"/> Poblaciones	<input checked="" type="checkbox"/> Población en detalle	<input checked="" type="checkbox"/> Sí
<input checked="" type="checkbox"/> Intervenciones	<input checked="" type="checkbox"/> Ámbito del estudio	
<input checked="" type="checkbox"/> Comparadores	<input checked="" type="checkbox"/> Marco temporal para el seguimiento	
<input checked="" type="checkbox"/> Resultados	<input checked="" type="checkbox"/> Intervención y comparador en detalle (incluidas dosis si fuese pertinente)	
<input checked="" type="checkbox"/> Diseños de investigación		
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?		
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	<input checked="" type="checkbox"/> Sí parcial
<input type="checkbox"/> Enmascaramiento de la asignación, y	<input type="checkbox"/> Generación de la secuencia aleatoria, y	
<input type="checkbox"/> Cegamiento de pacientes y evaluadores de resultados (innecesario para resultados objetivos como mortalidad por todas las causas)	<input type="checkbox"/> Notificación selectiva entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)		
Para sí parcial debe haber valorado:	Para sí, también debe haber valorado:	<input checked="" type="checkbox"/> Sí parcial
<input type="checkbox"/> Sesgo de confusión, y	<input type="checkbox"/> Métodos utilizados para determinar exposiciones y resultados, y	
<input type="checkbox"/> sesgo de selección	<input type="checkbox"/> notificación selectiva entre múltiples medidas o análisis de resultados específicos	
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?		
Para sí:		<input checked="" type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Debe haber informado sobre las fuentes de financiación para los estudios individuales incluidos en la revisión Nota: informar que los revisores buscaron esta información pero que no fue recogido por los autores del estudio, también califica		

Herramienta AMSTAR-2 (cont.)	
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	
Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA)	
Para sí:	<input checked="" type="checkbox"/> No meta-análisis
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	
<input type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, e	
<input type="checkbox"/> investigaron las causas de la heterogeneidad	
Estudios No Aleatorizados de Intervención (EINA)	
Para sí:	<input checked="" type="checkbox"/> No meta-análisis
<input type="checkbox"/> Los autores justifican la combinación de los datos en un meta-análisis, y	
<input type="checkbox"/> utilizaron una técnica apropiada de ponderación para combinar los resultados de los estudios, ajustada por heterogeneidad si estuviera presente, y	
<input type="checkbox"/> combinaron estadísticamente las estimaciones de efecto de EINA que fueron ajustados por confusión, en lugar de combinar datos crudos, o justificaron combinar datos crudos las estimaciones de efecto ajustado cuando no hubieran estado disponibles, y	
<input type="checkbox"/> recogieron estimaciones de resumen separadas para los ECA y EINA por separado cuando ambos se incluyeron en la revisión	
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	
Para sí:	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input checked="" type="checkbox"/> No meta-análisis
<input type="checkbox"/> Si la estimación combinada se basó en ECA y/o EINA con diferentes riesgos de sesgo, los autores realizaron análisis para investigar su posible impacto en las estimaciones sumarias del efecto	
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	
Para sí:	
<input type="checkbox"/> Sólo incluyeron ECA de bajo riesgo de sesgo, o	<input checked="" type="checkbox"/> Si
<input checked="" type="checkbox"/> Si se incluyeron ECA con moderado o alto riesgo de sesgo, o EINA, la revisión proporcionó una discusión sobre el probable impacto de los riesgos de sesgo en los resultados.	
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	
Para sí:	

Herramienta AMSTAR-2 (cont.)	
<input type="checkbox"/> No hubo heterogeneidad significativa en los resultados, o	<input checked="" type="checkbox"/> Si
<input type="checkbox"/> Si hubo heterogeneidad, los autores realizaron una investigación de sus fuentes y discutieron su impacto en los resultados de la revisión.	
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	
Para sí:	
<input type="checkbox"/> Realizaron pruebas gráficas o estadísticas para sesgo de publicación y discutieron la probabilidad y la magnitud del impacto del sesgo de publicación	<input checked="" type="checkbox"/> No meta-análisis
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	
Para sí:	
<input checked="" type="checkbox"/> Los autores informaron carecer de conflicto de intereses, o	<input checked="" type="checkbox"/> Si
<input type="checkbox"/> Los autores describen sus fuentes de financiación y cómo fueron gestionados los potenciales conflictos de intereses.	

Lectura crítica de los estudios de series de casos según la herramienta elaborada por OSTEBA									
		Descripción	Kay 2020 ⁽¹⁷⁾	Hale 2021 ⁽⁵⁰⁾	Kariyawasam 2020 ⁽⁵¹⁾	Vill 2021 ⁽⁵²⁾	Weng 2021 ⁽⁵³⁾	Boemer 2021 ⁽⁵⁴⁾	
Pregunta de investigación		¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Parcial	Sí	
		¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
		¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	No	No	Sí	Sí	Sí	Parcial	
Método	Participantes	¿Se describe el método de selección de los participantes?	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	
		¿Se especifican los criterios de inclusión?	Sí/parcial	No	Sí/parcial	Sí	Parcial	No	
		¿Se especifican los criterios de exclusión?	No	No	No	No	No	No	No
		¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?	-						
		¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
		¿Se indican las causas por las que se no se incluyeron a estos pacientes?	-	-	-	-	-	-	-
		¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?	-	-	-	-	-	-	-
		¿Se indica el número de participantes/grupo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
		¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	No	No	No	No	No	No	No
		¿Están bien descritas las características de los participantes?	Parcial	Sí	Parcial	Sí	Sí	Sí	Parcial
	¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	Incierto	Incierto	Incierto	Incierto	Incierto	Incierto		

Lectura crítica de los estudios de series de casos según la herramienta elaborada por OSTEBA								
		Descripción	Kay 2020 ⁽¹⁷⁾	Hale 2021 ⁽⁵⁰⁾	Kariyawasam 2020 ⁽⁵¹⁾	Vill 2021 ⁽⁵²⁾	Weng 2021 ⁽⁵³⁾	Boemer 2021 ⁽⁵⁴⁾
	Intervención	¿Está bien descrita la intervención a estudio?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
		¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
		¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	No escalas	No escalas	Sí(CHOP-INTEND)	Sí(CHOP-INTEND HINE)	No escalas	Sí(CHOP-INTEND HINE)
	Seguimiento	¿Se indica el periodo de seguimiento?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
		¿Se produjeron pérdidas?	No	No	4 (derivado ECA)	1	Sí	No
		¿Se indican las características de las pérdidas?	-	-	Sí	Sí	Sí	-
		¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	-	-	-	-	-	-
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	No	No	No	Sí	No	No		
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?	No	No	No	No	No	No		
Resultados	¿Hay una descripción detallada de los resultados?	No	Parcial	Sí	Sí	Parcial	Sí	
	¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	
	¿Se realiza un análisis estadístico adecuado?	No	No	No	No	No	No	
Conclusiones	¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	Sí	Incierto	Parcial	Sí	Parcial	Incierto	
Conflicto de interés	¿Se menciona la fuente de financiación?	Industria	CDC	Industria	No financiado	Industria	Industria	

Lectura crítica de los estudios de series de casos según la herramienta elaborada por OSTEBA

	Descripción	Kay 2020 ⁽¹⁷⁾	Hale 2021 ⁽⁵⁰⁾	Kariyawasam 2020 ⁽⁵¹⁾	Vill 2021 ⁽⁵²⁾	Weng 2021 ⁽⁵³⁾	Boemer 2021 ⁽⁵⁴⁾
	¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?	Sí	Si	Si	Sí	Sí	Sí
Validez externa	Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa (tamaño muestral limitado)	No	Incierto	Incierto	Incierto	Tamaño pequeño	Tamaño pequeño
CALIDAD DE LA EVIDENCIA		MEDIA-BAJA	MEDIA	MEDIA	MEDIA-ALTA	MEDIA	MEDIA

Calidad de la evidencia:

- Calidad ALTA: La mayoría de los criterios se cumplen “muy bien” o “bien”.
- Calidad MEDIA: Si el MÉTODO cumple “regular” o la mayoría de los criterios se cumplen “bien” o “regular”.
- Calidad BAJA: Si el MÉTODO cumple ‘mal’ o la mayoría de los criterios cumplen “regular” o “mal”.
- No clasificable: el estudio no aporta suficiente información para poder responder a las preguntas.

Anexo 5. Sistema de clasificación del estado de salud por atributos.

Health Utilities Index Mark 3

Attribute	Level	Description ¹	b ²
Sensation	1	Ability to see, hear and speak normally for age.	1.00
	2	Requires equipment to see or hear or speak.	0.95
	3	Sees, hears, or speaks with limitations even with equipment.	0.86
	4	Blind, deaf or mute.	0.61
Mobility	1	Able to walk, bend, lift, jump, and run normally for age.	1.00
	2	Walks, bends, lifts, jumps, or runs with some limitations but does not require help.	0.97
	3	Requires mechanical equipment (such as canes, crutches, braces or wheelchair) to walk or get around independently.	0.84
	4	Requires the help of another person to walk or get around and requires mechanical equipment as well.	0.73
	5	Unable to control or use arms and legs.	0.58
Emotion	1	Generally happy and free from worry.	1.00
	2	Occasionally fretful, angry, irritable, anxious, depressed or suffering night terrors.	0.93
	3	Often fretful, angry, irritable, anxious, depressed or night terrors.	0.81
	4	Almost always fretful, angry, irritable, anxious, depressed.	0.70
	5	Extremely fretful, angry, irritable or depressed usually requiring hospitalization or psychiatric institutional care.	0.53
Cognition	1	Learns and remembers school work normally for age.	1.00
	2	Learns and remembers school work more slowly than classmates as judged by parents and/or teachers.	0.95
	3	Learns and remembers very slowly and usually requires special educational assistance.	0.88
	4	Unable to learn and remember.	0.65
Self Care	1	Eats, bathes, dresses, and uses the toilet normally for age.	1.00
	2	Eats, bathes, dresses, or uses the toilet independently with difficulty.	0.97
	3	Requires mechanical equipment to eat, bathe, dress, or use the toilet independently.	0.91
	4	Requires the help of another person to eat, bathe, dress or use toilet.	0.80
Pain	1	Free of pain and discomfort.	1.00
	2	Occasional pain. Discomfort relieved by non-prescription drugs or self-control activity without disruption of normal activities.	0.97
	3	Frequent pain. Discomfort relieved by oral medicines with occasional disruption of normal activities.	0.85
	4	Frequent pain; frequent disruption of normal activities, discomfort requires prescription narcotics for relief.	0.64
	5	Severe pain. Pain not relieved by drugs and constantly disrupts normal activities.	0.38
Fertility	1	Able to have children with a fertile spouse.	1.00
	2	Difficulty having children with a fertile spouse.	0.97
	3	Unable to have children with a fertile spouse.	0.88

Formula $U^* = 1.06 (B1 * b2 * b3 * b4 * b5 * b6 * b7) - 0.06^2$

Where U* Is the Utility of the Health State on a Utility Scale of 0.00 (Dead) to 1.00 (Healthy)

¹Source: Torrance Et. Al. 1996, P. 706.

²Source: Torrance Et. Al. 1996, P. 716.

Health Utilities Index Mark 2

Atributo	Descripción de los niveles
Visión	1 Capaz de ver lo suficiente para leer el periódico y reconocer a un amigo al otro lado de la calle, sin gafas ni lentes de contacto
	2 Capaz de ver lo suficiente para leer el periódico y reconocer a un amigo al otro lado de la calle, usando gafas
	3 Capaz de leer el periódico con gafas o sin ellas, pero incapaz de reconocer a un amigo al otro lado de la calle, ni usando gafas
	4 Capaz de reconocer a un amigo al otro lado de la calle con gafas o sin ellas pero incapaz de leer el periódico, ni usando gafas
	5 Incapaz de leer el periódico ni de reconocer a un amigo al otro lado de la calle, ni usando gafas
Audición	6 Incapaz de ver nada
	1 Capaz de oír una conversación en grupo en la que participen al menos otras tres personas, sin ayuda auditiva
	2 Capaz de oír una conversación con otra persona en una habitación silenciosa sin ayuda auditiva, pero necesitado de esta ayuda auditiva para oír una conversación en grupo en la que participen al menos otras tres personas
	3 Capaz de oír una conversación con otra persona en una habitación silenciosa con ayuda auditiva y capaz de oír una conversación en grupo en la que participen al menos otras tres personas, con ayuda auditiva
	4 Capaz de oír una conversación con otra persona en una habitación silenciosa sin ayuda auditiva pero incapaz de oír una conversación en grupo en la que participen al menos otras tres personas, incluso con ayuda auditiva
	5 Capaz de oír una conversación con otra persona en una habitación silenciosa con ayuda auditiva pero incapaz de oír una conversación en grupo en la que participen al menos otras tres personas, incluso con ayuda auditiva
Habla	6 Incapaz de oír nada
	1 Capaz de hacerse entender completamente cuando habla con extraños o con amigos
	2 Capaz de hacerse entender parcialmente cuando habla con extraños pero capaz de hacerse entender completamente por personas que le conocen bien
	3 Capaz de hacerse entender parcialmente cuando habla con extraños o con personas que le conocen bien
Deambulación	4 Incapaz de hacerse entender cuando habla con extraños pero capaz de hacerse entender parcialmente por personas que le conocen bien
	5 Incapaz de hacerse entender cuando habla con cualquiera (o incapaz de hablar en absoluto)
	1 Capaz de caminar por el barrio sin dificultad y sin ayudas para la deambulación
	2 Capaz de caminar por el barrio con dificultad, pero sin necesitar ayudas para la deambulación ni la ayuda de otra persona
	3 Capaz de caminar por el barrio con ayudas para la deambulación pero sin la ayuda de otra persona
Destreza	4 Capaz de caminar sólo distancias cortas con ayudas para la deambulación y necesitado de una silla de ruedas para desplazarse por el barrio
	5 Incapaz de caminar solo, ni con ayudas para la deambulación, Capaz de caminar distancias cortas con la ayuda de otra persona y necesitado de una silla de ruedas para desplazarse por el barrio
	6 Incapaz de caminar en absoluto
	1 Utiliza completamente las dos manos y los diez dedos
	2 Limitaciones en el empleo de las manos o de los dedos pero sin necesitar instrumentos especiales ni la ayuda de otra persona
	3 Limitaciones en el empleo de las manos o de los dedos, es independiente gracias a ayuda de otra persona para realizar cualquier tarea (no es independiente ni empleando instrumentos especiales)
Estado emocional	1 Feliz y con interés por la vida
	2 Bastante feliz
	3 Bastante infeliz
	4 Muy infeliz
	5 Tan infeliz que la vida no vale la pena
Cognición	1 Capaz de recordar la mayoría de las cosas, piensa con claridad y resuelve los problemas cotidianos
	2 Capaz de recordar la mayoría de las cosas, pero tiene cierta dificultad cuando intenta pensar y resolver los problemas cotidianos
	3 Bastante olvidadizo, pero capaz de pensar con claridad y de resolver los problemas cotidianos
	4 Bastante olvidadizo y tiene cierta dificultad cuando intenta pensar o resolver los problemas del día a día
	5 Muy olvidadizo y tiene una gran dificultad cuando intenta pensar o resolver los problemas cotidianos
	6 Incapaz de recordar nada ni de pensar o resolver los problemas cotidianos
Dolor	1 Sin dolor ni molestias
	2 Dolor leve a moderado que no impide realizar actividades
	3 Dolor moderado que impide realizar ciertas actividades
	4 Dolor moderado a intenso que impide realizar algunas actividades
	5 Dolor muy intenso que impide realizar la mayoría de las actividades

Fuente: Ruiz M, Rejas J, Soto J, Pardo A, Rebollo I. Adaptación y validación del Health Utilities Index Mark 3 al castellano y baremos de corrección en la población española. Med Clin (Barc). 2003;120(3):89-96. doi: 10.1016/s0025-7753(03)73612-4.

CarerQol-7D

Quisiéramos formarnos una impresión sobre su situación como cuidador/a. Por favor, marque una casilla para indicar la descripción que más se ajusta a su situación como cuidador/a actualmente. Marque, por favor, solo una casilla por descripción: “no”, “un poco” o “mucho”.

	no	un poco	mucho	
a. Me	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	satisface desempeñar mis tareas de cuidador/a.
b. Tengo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	problemas de relación con la persona a la que cuido (<i>por ej., es muy exigente o se comporta de maneras distintas; tenemos problemas de comunicación entre nosotros</i>).
c. Tengo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	problemas con mi propia salud mental (<i>por ej., estrés, miedo, pesimismo, depresión, preocupación por el futuro</i>).
d. Tengo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	problemas para compaginar mis tareas con mis actividades diarias (<i>por ej., tareas domésticas, trabajo, estudios, familia, ocio</i>).
e. Tengo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	problemas financieros debido a mi labor como cuidador/a.
f. Recibo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ayuda de otros para mis tareas como cuidador/a (<i>por ej., de familiares, amigos</i>), cuando lo necesito.
g. Tengo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	problemas con mi propia salud física (<i>por ej., enfermo con más frecuencia, cansancio, estrés físico</i>).

